

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
des Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. K. W. Jauch

**Wertigkeit der offenen Lungenbiopsie als invasives diagnostisches Verfahren bei
immunsupprimierten Patienten nach Knochenmarktransplantation**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Guylène Julia Micheler

aus München

2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christian Müller

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Matthias Griesse
Prof. Dr. med. Günter Schlimok

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Prof. Dr. med. H. J. Kolb

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 17.07.2008

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Einleitung	1
2 Material und Methode	4
2.1 Patientengut	4
2.2 Diagnostischer Algorithmus	6
2.3 Diagnostische Techniken	8
2.3.1 Nichtinvasive Techniken	9
2.3.2 Semiinvasive Techniken	11
2.3.3 Invasive Techniken	12
2.4 Auswertung	13
3 Ergebnisse	15
3.1 Ergebnisse der nichtinvasiven Verfahren	18
3.2 Ergebnisse der semiinvasiven Verfahren	19
3.3 Ergebnisse der invasiven Verfahren	20
3.4 Überprüfung der Wertigkeit des Alters bei Erstdiagnose	24
3.5 Überprüfung der Wertigkeit des Geschlechtes	26
3.6 Überprüfung der Wertigkeit der invasiven Methode	28
4 Diskussion	35
5 Zusammenfassung	47
6 Literatur	48

Abkürzungsverzeichnis

A	Adriamycin
Abb.	Abbildung
Adeno.	Adenoviren
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
Alv. Hämor.	Alveoläre Hämorrhagie
AML	Akute Myeloische Leukämie
ARDS	Adult Respiratory Distress Syndrom
Asp. fu.	Aspergillus fumigatus
ATG	Antithymozytenglobulin
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
Bak.	Bakterien
BC	Bis Chlorethyl Nitrosourea
BO	Bronchiolitis obliterans
BOOP	Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia
Can. al.	Candida albicans
Can. kr.	Candida krusei
CLL	Chronisch Lymphatische Leukämie
CML	Chronisch Myeloische Leukämie
CMV	Cytomegalie-Virus
COV	Chronisch Occludierende Vasculopathie
CRP	C-reaktives Protein
CY	Cytarabin
DAD	Diffuse Alveolar Damage
EBV	Epstein Barr Virus
Ent. fa.	Enterococcus faecalis
Esc. co.	Escherichia coli
FEV₁	Forciertes Expiratorisches 1 Sekunden Volumen
FTBI	Fractionated Total Body Irradiation
GvH	Graft versus Host
GVHD	Graft versus Host Disease
GY	Gray

HHV 6	Humanes Herpesvirus 6
HHV 7	Humanes Herpesvirus 7
HHV 6/7	Humanes Herpesvirus 6/7
HL	Hodgkin Lymphom
HLA	Human Leucocyts Antigen
HRCT	High Resolution Computertomographie
I	Invasiv
Infl. A	Influenza A
Interst. Pneu.	Interstitielle Pneumonie
IPS	Idiopathisches Pneumoniesyndrom
KMT	Knochenmarktransplantation
Kle. pn.	Klebsiella pneumoniae
Koag. Sta.	Koagulase negative Staphylococcae
Lis. mo.	Listeria monocytogenes
LUFU	Lungenfunktionsprüfung
MEL	Melphalan
m. h. Erkr.	maligne hämatologische Erkrankungen
MG	Myeloproliferative Grunderkrankung
Mor. mo.	Morganella morganii
Myk.	Mykosen
NHL	Non Hodgkin Lymphom
NI	Nichtinvasiv
NK-Zellen	Natürliche Killer-Zellen
OLB	Offene Lungenbiopsie
PCR	Polymerase Chain Reaction
RSV	Respiratory Syncytial Virus
Sac. ce.	Saccharomyces cerevisiae
Sce. sp.	Scedosporium spezieis
Ser. ma.	Serratia marcescens
SI	Semiinvasiv
Sta au.	Staphylococcus aureus
Sta. ep.	Staphylococcus epidermidis
Sta. ho.	Staphylococcus hominis
Str. ag.	Streptococcus agalactiae

Str. mi.	Streptococcus mitis
Str. mir.	Streptococcus mirabilis
Str. vi.	Streptococcus viridans
Str. sa.	Streptococcus sanguis
Tab.	Tabelle
TBB	Transbronchiale Biopsie
UCLA	University of California Los Angeles
Vir.	Viren
Vir. Inf	Viraler Infekt
VK	Vitalkapazität

Für Leonard

23.05.2000 – 05.05.2007

1 Einleitung

Die Häufigkeit der Knochenmark- und Stammzellentransplantation hat in den letzten 15 Jahren stark zugenommen und mit ihr das Verständnis der hämatologischen und immunologischen Zusammenhänge. Die Knochenmarktransplantation hat sich heute als Methode bewährt, eine große Anzahl von Patienten mit hämatologisch-onkologischen Grunderkrankungen zu behandeln und dauerhaft zu heilen. Dieser Therapieform geht in der Regel die Verabreichung einer Hochdosischemotherapie oder Chemotherapie mit Ganzkörperbestrahlung voraus, um die Grunderkrankung des Patienten zu beseitigen. Die Geschichte der modernen Knochenmarktransplantation (KMT) beruht auf den Beobachtungen der Strahlenfolgen nach dem Abwurf der Atombombe auf Nagasaki und Hiroshima (de Witte et al. 1993). Menschen mit einer berechneten Durchschnittsstrahlendosis zwischen 600 und 1000 cGy überlebten die ersten Tage mit geringer Beeinträchtigung des Zentralnervensystemes sowie gastrointestinalen Komplikationen. Nach 7-10 Tagen trat aber eine praktisch vollständige Aplasie des Knochenmarks auf, welche zu tödlichen Blutungen und Infektionen führte.

Diese strahleninduzierte Knochenmarkaplasie zeigte die prinzipielle Möglichkeit auf, durch Bestrahlung ein krankes Knochenmark abladiert zu können. So sind Knochenmarktransplantationen wegen mehrerer Eigenschaften der hämatopoetischen Stammzellen klinisch durchführbar. Dazu gehört ihre regenerative Kapazität, die Fähigkeit, nach einer intravenösen Injektion in das Knochenmark zurückzukehren, und die Möglichkeit des Einfrierens von Stammzellen. Beim Menschen führt die Transplantation von wenigen Prozent des Spenderknochenmarkvolumens zum kompletten und langfristigen Ersatz des gesamten lymphohämatopoetischen Systems des Empfängers. Dies beinhaltet alle Erythrozyten, Granulozyten, B- und T-Lymphozyten und die Thrombozyten. Darüber hinaus beinhaltet es die Zellpopulation der Makrophagen inklusive der Kupferzellen in der Leber, der pulmonalen Alveolarmakrophagen, der Osteoklasten, der Langerhanszellen in der Haut und der Mikrogliazellen.

Die Knochenmarktransplantation kann entsprechend der Beziehung zwischen dem Patienten und dem Spender sowie anhand der anatomischen Quelle der Stammzellen definiert werden. Quelle einer Knochenmarktransplantation kann ein identischer Zwilling (syngen), der Patient

selbst (autolog) oder ein immunologisch nicht identischer Spender (allogen) sein. Ein sogenanntes Konditionierungsverfahren geht in der Regel einer Knochenmarktransplantation voraus. Sie basiert auf der Eradizierung der Grunderkrankung und der Immunsuppression des Patienten, um eine Abstoßungsreaktion zu verhindern. Das zu transplantierende Knochenmark wird unter streng aseptischen Bedingungen aus der Spina iliaca posterior oder anterior des Spenders gewonnen. Anschliessend erfolgt eine Filtrierung dieses Knochenmarkes durch 0,2- bis 0,3-mm-Filter, um Fett- und Knochenpartikel zu entfernen. Abhängig von der klinischen Situation folgen weitere Reinigungsprozesse, um beispielsweise Erythrozyten zu entfernen und somit eine Hämolyse bei ABO-Inkompatibilität zu verhindern. Die Entfernung von Spender-T-Zellen erfolgt zur Verhinderung einer speziellen Abstoßungsreaktion, der Graft-Versus-Host-Reaktion (GVHD). Nach dieser Aufbereitung werden dann dem Empfänger die Knochenmark- bzw. Blutstammzellen über einen großlumigen, zentralvenösen Katheter zugeführt.

Eine Transplantation ist für den Empfänger immer ein lebensbedrohlicher Eingriff. Zum einen gibt es keine Garantie, dass der Körper die fremden Zellen akzeptiert. Zum anderen befindet sich der Patient in der Phase zwischen Chemo- bzw. Strahlentherapie und der Produktion neuer Immunzellen in einem Zustand extremer Neutropenie und ist daher besonders infektionsgefährdet. Die Patienten müssen in dieser Zeit größtmöglich vor Infektionen mit Viren, Bakterien und Pilzen geschützt werden und werden daher in speziell mit der Möglichkeit der Umkehrisolation ausgestatteten Krankenzimmern untergebracht. Neben dieser Umkehrisolation beginnen die meisten Transplantationszentren in der frühen Posttransplantationsphase mit einer prophylaktischen Antibiotikatherapie, sobald die Granulozyten unter 500/yl fallen. Eine Prophylaxe mit Fluconazol (200-400 mg) reduziert das Risiko einer Candida-Infektion. Patienten, die praetherapeutisch für Herpes simplex seropositiv getestet wurden, erhalten in der Regel eine prophylaktische Therapie mit Acyclovir. Trotz der prophylaktischen Maßnahmen entwickeln die meisten Patienten in der Posttransplantationsphase Fieber und Zeichen einer Infektion. Hier ist besonders die Lunge erwähnenswert, welche sowohl ein häufiger Ort morphologischer Veränderungen, als auch letal endender Infektionen darstellt.

Die pulmonale Affektion ist eine ganz wesentliche Komplikation nach Knochenmarktransplantation. Die Inzidenz der pulmonalen Komplikationen hängt in großem Maße von den verschiedenen zugrundeliegenden Arten der Transplantation, der Auswahl des

Konditionierungsverfahren, der Grunderkrankung und dem Alter des Patienten ab. In der Mehrzahl der Fälle ist die Beteiligung der Lunge infektiöser Genese, bedingt durch Viren, Bakterien und Pilze. Aber auch nicht-infektiöse pulmonale Komplikationen können auftreten und müssen histologisch gesichert werden. Ob eine Graft-Versus-Host-Reaktion einen direkten Lungenschaden, also eine allogene Schädigung der Lunge, verursachen kann, ist bisher nicht erwiesen. Sowohl die Symptome des Patienten als auch die radiologischen Befunde sind oft unspezifisch und lassen in den meisten Fällen keine genaue Diagnose zu. Dennoch ist die rasche und richtige Diagnostik bei eingetretenen pulmonalen Komplikationen nach Knochenmarktransplantation entscheidend für die Morbidität und Mortalität des Patienten.

Ziel dieser Arbeit ist es, Untersuchungsverfahren zur Differenzierung pulmonaler Komplikationen nach Knochenmarktransplantation zu vergleichen und deren Wertigkeit unter spezielle Berücksichtigung der offenen Lungenbiopsie als invasives bzw. chirurgisches Verfahren im direkten Vergleich mit nichtinvasiven Verfahren, wie Laboruntersuchungen bzw. Blutkulturanalysen, und semiinvasiven Verfahren, wie die bronchoalveoläre Lavage, zu überprüfen. Dabei soll herausgearbeitet werden, welches Verfahren mit welcher Sicherheit Erkenntnisse über vorliegende pulmonale Komplikationen erbringt, welches Verfahren eine Therapieentscheidung erlaubt und zu welchem Zeitpunkt der pulmonalen Reaktion welche Untersuchungsverfahren eingesetzt werden sollten.

2 Material und Methode

2.1 Patientengut

Zur Auswertung kamen 43 Patienten im Alter von 17 bis 70 Jahren mit einer malignen hämatologischen Erkrankung, die im Klinikum Grosshadern innerhalb von 10 Jahren knochenmarktransplantiert wurden und in deren Folge eine pulmonale Komplikation erlitten. Hiervon waren 27 Testpersonen Männer (62,8%) und 16 Frauen (37,2%). Das Durchschnittsalter aller Patienten bei Knochenmarktransplantation betrug 40 Jahre. Eine offene Lungenbiopsie erfolgte bei sich verschlechternder pulmonaler Funktion im Mittel 5,7 Monate nach der Knochenmarktransplantation. Männer waren im Median bei der offenen Lungenbiopsie 43,7 Jahre und Frauen 33,3 Jahre alt. Das Gesamtdurchschnittsalter aller Patienten zum Zeitpunkt der offenen Lungenbiopsie betrug 38 Jahre.

Alle Patienten des Kollektivs litten an einer malignen hämatologischen Grunderkrankung. Die beiden zugrunde liegenden Hauptdiagnosen waren die Akute Myeloische Leukämie (AML) und die Chronische Myeloische Leukämie (CML), weitere Patienten waren an einer Akuten Lymphatischen Leukämie (ALL), an einem Non-Hodgkin-Lymphom (NHL), an einem Hodgkin-Lymphom (HL) und an einer myeloproliferativen Grunderkrankung erkrankt (MG) (Tab. 1).

Tabelle 1 Grunderkrankung

Grunderkrankung	Patienten n=43	Prozent (%)
Akute Myeloische Leukämie (AML)	14	32,5
Chronische Myeloische Leukämie (CML)	13	30,2
Akute Lymphatische Leukämie (ALL)	5	11,6
Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)	3	6,9
Hodgkin-Lymphom (HL)	4	9,3
Myeloproliverative Grunderkrankung (MG)	4	9,3

Die Patienten wurden im Klinikum Großhadern München im Zeitraum von 1991 bis 2000 knochenmarktransplantiert. Bei allen Patienten wurde im Zeitraum von Mai 1992 bis Juli 2000 aus diagnostischen Gründen eine offene Lungenbiopsie durchgeführt.

Als Untersuchungszeiträume wurden die ersten Monate (bzw. ≤ 31 Tage), die ersten 100 Tage und mehr als 100 Tage nach KMT gewählt. Die meisten der untersuchten Lungenbiopsien wurden später als 100 Tage nach KMT (n=30) entnommen. Dreizehn Fälle sind den ersten 100 Tagen nach KMT zuzuordnen und davon 5 dem ersten Monat nach KMT. Wie aus Tabelle 6 (s.17) ersichtlich wurden die meisten Lungenbiopsien >100 Tage nach KMT entnommen.

Tabelle 2 Konditionierung

Chemotherapie	n	Chemotherapie	n
BUS-CY	4	FTBI-ATG-CY3	1
BUS-CY4	1	FTBI-ATG-CY4	1
BUS	1	FTBI-ATG-CY	16
BUS-ATG-CY	4	FTBI-VG	1
BUS-CY-ATG5	1	FTBI-BC-A-CY	1
BUS-CY-MEL	1	FTBI-ATG-CY-VP	1
CVB	2	8GY-FLU-ATG-CY	4
CY-ATG	1	12GY-BC-ATG-CY	1
ATG-CY	1	Flansa-4-GY-ATG-CY	1

Vor der eigentlichen Knochenmarktransplantation war zur Vorbereitung eine dem jeweiligen Patienten entsprechende Konditionierung, also eine chemotherapeutische Vorbereitung, notwendig. Diese erfolgte selten als Monotherapie mit Busulfan (BUS), in der Regel aber als Polychemotherapie mit einer Kombination von Busulfan und Cytarabin (BUS-CY), von Busulfan, Antithrombozytenglobulin und Cytarabin (BUS-CY-ATG), von Busulfan Cytarabin und Melphalan (BUS-CY-MEL), von Cisplatin Vincristin und Bleomycin (CVB) sowie von Cysplatin und Antithrombozythenglobulin (CY-ATG) (Tab.2).

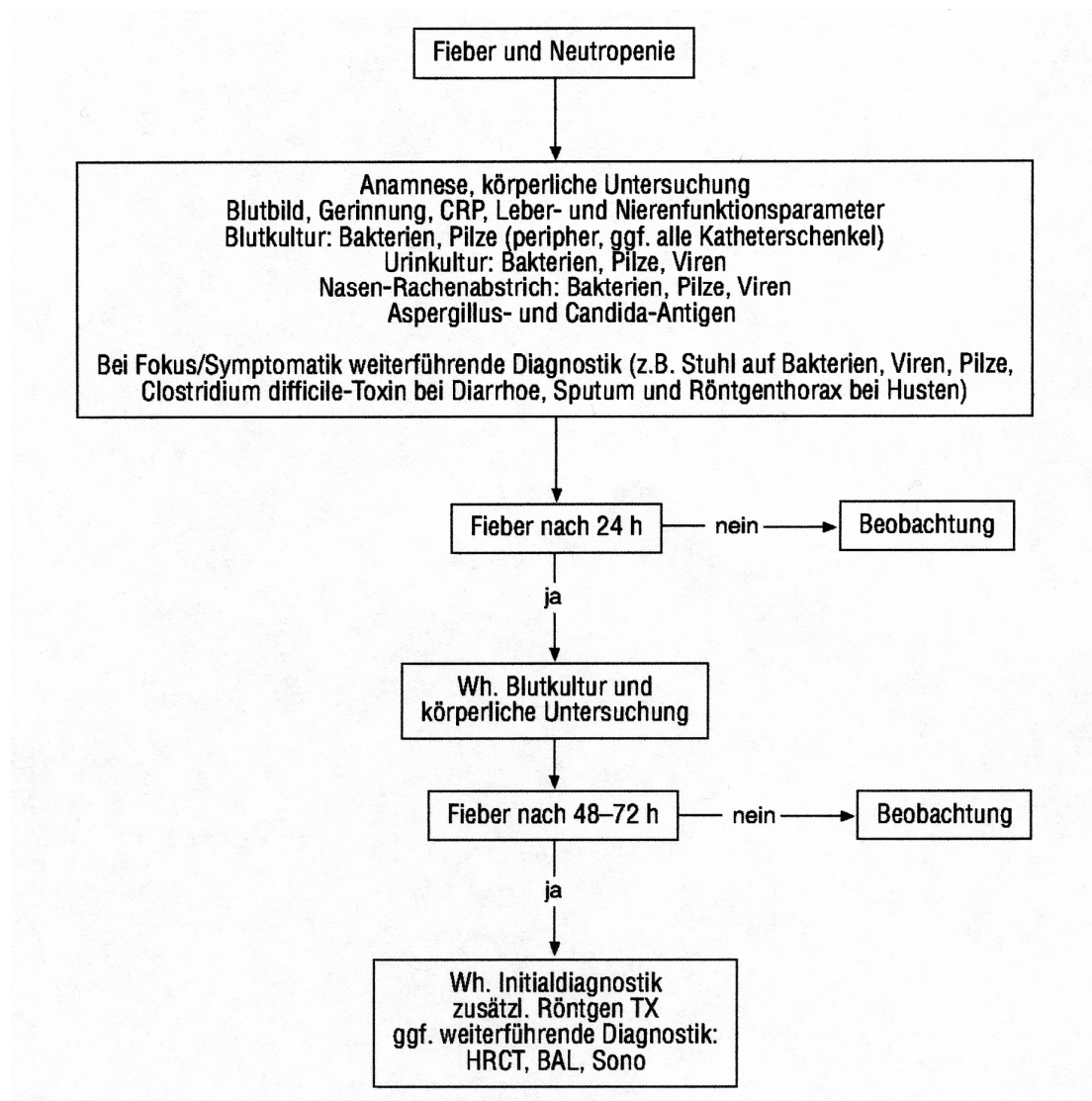
2.2 Diagnostischer Algorithmus

Nach Diagnosestellung einer hämatoonkologischen Grunderkrankung wird ein Standardprogramm serologischer Untersuchungen als Basisdiagnostik durchgeführt, um ein individuelles Risikoprofil zu erheben. Zur Bestimmung kommen hier Abstrichkulturen aus Mund und Nase, zusätzlich wird eine Urinkultur angelegt. Diese werden auf Bakterien, Viren und Pilze untersucht. Aspergillus- und Candida-Antigene werden ebenfalls bestimmt (Abb.1). Ziel ist es, mit diesem Vorgehen bereits vor Auftreten einer manifesten bakteriellen, viralen oder fungalen Infektion einen möglichen Erreger zu identifizieren. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen lassen bei entsprechender Symptomatik einen Rückschluss auf die aktuelle Erkrankung zu. So ist zum Beispiel bei Cytomegalie-Virus (CMV)-Negativität des Empfängers und bei Transfusion CMV-negativer Blutprodukte eine Pneumonie durch diesen Erreger unwahrscheinlich.

Die wichtigsten Parameter, die das weitere diagnostische Vorgehen bestimmen, sind die Persistenz von Fieber und Husten sowie einer Neutropenie. Sie stellen für den Patienten immer eine Hochrisikosituation dar und dürfen in keinem Fall unberücksichtigt bleiben. Fieber ist hierbei nach Nathrath et al. (13) definiert als eine orale Temperaturerhöhung über 38,5°C bei einer Messung oder über 38°C bei zwei Messungen im Abstand von mindestens 4 Stunden. Die Neutropenie teilen Nathrath et al. mit einer Dauer von 7-10 Tage in eine Gruppe mässigen Risikos und > 10 Tage in eine Gruppe hohen Risikos ein. Eine Granulozytenzahl <500/yl wurde als Neutropenie und <100/yl als schwere Neutropenie bezeichnet.

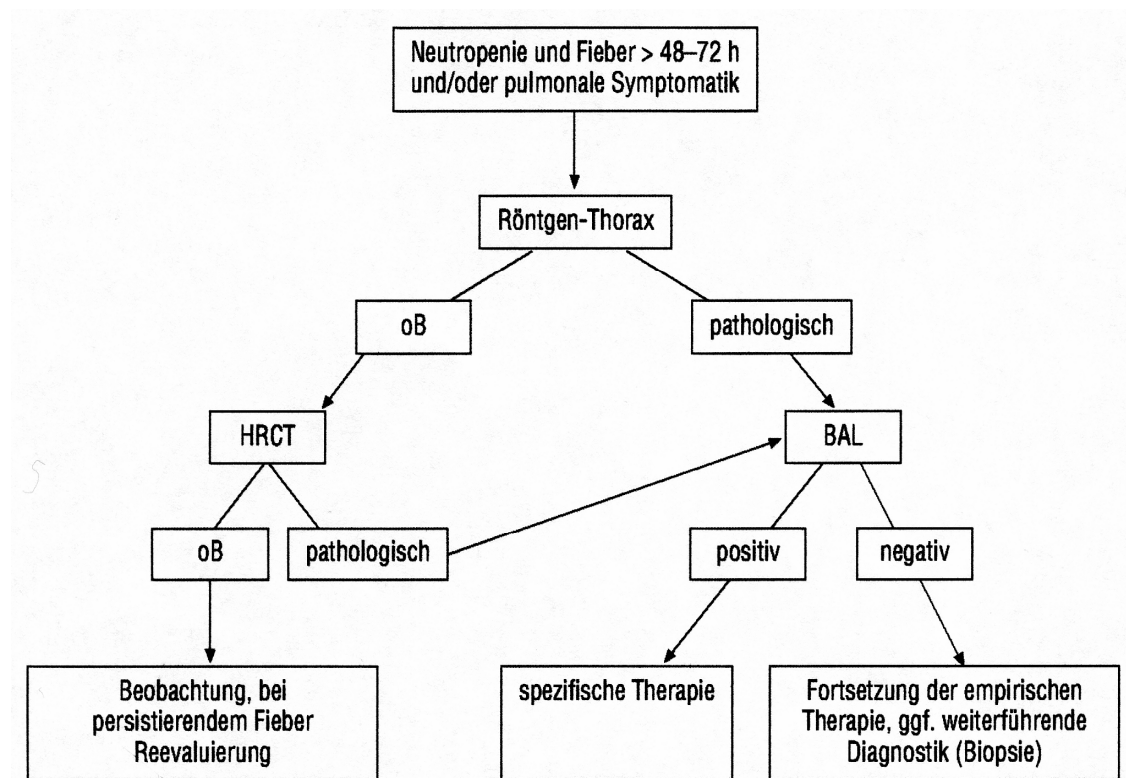
Nathrath et al. empfehlen bei Auftreten von Fieber und Neutropenie den in Abbildung 1 dargestellten Algorithmus. Neben der herkömmlichen Anamnese und der körperlichen Untersuchung sollten immer ein Blutbild, der Gerinnungsstatus, ein CRP, Leber- und Nierenfunktionsparameter, eine Blutkultur, eine Urinkultur sowie ein Nasen-Rachenabstrich angefertigt werden und das Aspergillus- und Candida-Antigen im Serum bestimmt werden. Eine weiterführende Diagnostik sollte bei entsprechender Symptomatik durchgeführt werden, wie z.B. spezielle Stuhluntersuchungen und ein Röntgenbild des Thorax, sowie eine Sputumabnahme bei Auftreten von Husten. Ist das Fieber nach 24 Stunden auf gleich bleibend hohem Niveau, sollten neuerlich Blutkulturen abgenommen werden und eine körperliche Untersuchung erfolgen.

Abbildung 1 Diagnostisches Vorgehen nach Nathrath et al, 2001 (13)



Bleibt Fieber über 48-72 Stunden bestehen, sollte die Erstdiagnostik wiederholt und eine neue Röntgenuntersuchung des Thorax durchgeführt werden. Zusätzlich kann eine High-Resolution-Computertomographie (HRCT) oder eine bronchoalveoläre Lavage (BAL), wie in Abbildung 3 dargestellt, weiteren Aufschluss über die zugrundeliegende Problematik bringen. Kommt es bei der bronchoalveolären Lavage zu einem Erregernachweis bzw. zum Nachweis einer Leukozytose im Blut, sollte mit einer gezielten Therapie begonnen werden. Ist der Befund trotz persistierendem Fieber negativ, so ist nach Nathrath et al. (2001) (13) die empirische Therapie weiterzuführen und evtl. eine offene Lungenbiopsie (OLB) einzuleiten (Abb. 2).

Abbildung 2 Vorgehen bei Fieber/Neutropenie > 48-72 Stunden, Nathrath et al., 2001



In unserer Studie wurden alle Patienten, und alle Patienten wiesen pulmonale Probleme wie Fieber, Husten und Atemnot auf, nach erfolgter Basisdiagnostik einer bronchoalveolären Lavage und einer offenen Lungenbiopsie zugeführt. Der in dieser Arbeit gewählte Algorithmus erfolgte analog der Empfehlung von Nathrath et al (2001) (13).

2.3 Diagnostische Techniken

Das diagnostische Vorgehen zur Differenzierung von pulmonalen Komplikationen bei Patienten nach Knochenmarktransplantation kann prinzipiell in drei Stufen erfolgen. Es gilt zwischen nichtinvasiven, semiinvasiven und invasiven Maßnahmen zu unterscheiden. Bei den nichtinvasiven Techniken ist primär als Erstmaßnahme die Blutabnahme zur hämatologischen Diagnostik mit Blutkultur und PCR, die radiologische Diagnostik sowie die Lungenfunktionsprüfung zu nennen. Zu den semiinvasiven Techniken zählen die

Bronchoskopie sowie die bronchoalveoläre Lavage (BAL) und zu den invasiven Techniken die offenen Lungenbiopsie (OLB) (Tab. 3).

Tabelle 3 Diagnostische Techniken

Nichtinvasiv	Semiinvasiv	Invasiv
Labor u.a.	Bronchoskopie	Offene Lungenbiopsie (OLB)
Lungenfunktionsprüfung (LUFU)	Bronchoalveoläre Lavage (BAL)	
Radiologische Techniken		

In unserer Arbeit wurden die Ergebnisse der Blutanalyse, mikrobiologische Ergebnisse nach bronchoalveolärer Lavage und die Befunde der offenen Lungenbiopsie in Bezug auf ihre Aussagekraft und damit Wertigkeit für eine Therapieentscheidung zueinander in Beziehung gesetzt.

2.3.1 Nichtinvasive Techniken

2.3.1.1 Labormedizinische und mikrobiologische Diagnostik

Nach Knochenmarktransplantation und zytostatischer immunsuppressiver Therapie erfolgt bei Auftreten von Fieber und Husten sowie nachgewiesener Neutropenie nach Anamnese und körperlicher Untersuchung als weiterführendes Diagnostikum neuerlich die laborchemische Untersuchung, welche in täglichen Abständen wiederholt wird. Das Vorliegen einer Neutropenie ist zurückzuführen auf eine verminderte totale und effektive Granulopoese (myeloische Knochenmarkhypoplasie) (medikamentös oder radiomimetisch), auf eine erhöhte ineffektive Granulopoese mit intramedullär erhöhten Abbau der myeloischen Vorstufen und konsekutiv verminderter Produktion von reifen Granulozyten (myeloische Knochenmarkhyperplasie) (Mangel an Vit. B 12 oder Folsäure, medikamentös) oder auf eine verminderte Überlebenszeit der ausgereiften Granulozyten infolge vermehrten Verbrauchs oder Abbaus in der Peripherie (Sepsis, Hypersplenismus, Allergie). Der Anstieg bestimmter

Parameter wie z.B. Procalcitonin, C-reaktives Protein oder Leukozyten kann richtungsweisend für ein entzündliches Geschehen sein. Um virale RNA nachzuweisen ist es sinnvoll, eine PCR (polymerase chain reaction) durchzuführen. Bei der PCR werden serielle Untersuchungen empfohlen. Mit ihrer Hilfe kann in manchen Fällen schon vor Auftreten klinischer Symptome ein positives Testergebnis vorliegen. Allerdings gilt der Virusnachweis besonders bei immunsupprimierten Patienten nicht als zwingender Krankheitsbeweis. Die PCR kann generell sehr leicht mit Material aus der Umgebung kontaminiert werden und dann zu unbrauchbaren Ergebnissen führen. Zum Nachweis von Bakterien und Pilzen wird bei der Blutkultur Blut in zwei verschiedene Kulturmedien von der Firma Biomerieux gegeben, einmal für aerobe und einmal für anaerobe Erreger. Die Proben werden auf verschiedenen Agarplatten aufgetragen und dann wird beobachtet, ob ein Wachstum erfolgt.

2.3.1.2 Radiologische Diagnostik

Konventionelles Röntgenbild der Lunge

Bei Auftreten klinischer Symptome, wie Fieber, Husten und pulmonaler Verschlechterung wurde ein Röntgenbild der Lunge angefertigt. Die Veränderungen im konventionellen Röntgenbild sind im Frühstadium variabel und unspezifisch. Jedoch ist ein Röntgen-Thorax unerlässlich für die Verlaufskontrolle. Um optimale Projektionsverhältnisse zu erreichen, sollte ein solches Bild im posterior-anterioren Strahlengang und im Sitzen angefertigt werden, da Bettaufnahmen wegen veränderter Projektionsverhältnisse schlechter beurteilbar sind.

Computertomographie

Computertomographisch erkennbare Veränderungen an der Lunge gehen oft den Veränderungen im konventionellen Röntgenbild voraus. Ein typischer computertomographischer Befund stellt aufgrund der hohen diagnostischen Sensitivität und Spezifität ein Diagnosekriterium dar (z. B. bei der Aspergillose) und ist zusätzlich besonders hilfreich für die genaue Lokalisation einer geeigneten Biopsiestelle oder des Areals, von dem die Gewinnung einer bronchoalveolären Lavage am aussichtsreichsten erscheint.

2.3.1.3 Lungenfunktionsprüfung

Die Lungenfunktionsprüfung dient der Messung und graphischen Darstellung von Lungenvolumen und Ventilationsgrößen und ist Teil der operativen Vorbereitung vor thorakalen Eingriffen. Die wichtigsten Parameter zur Unterscheidung von obstruktiven und restriktiven Ventilationsstörungen sind die Vitalkapazität (VK: Volumen, das nach maximaler Inspiration ohne zeitliche Begrenzung ausgeatmet werden kann), das forcierte expiratorische 1-Sekunden-Volumen (FEV1: Volumen, das nach maximaler Inspiration in der ersten Sekunde forciert ausgeatmet wird) und das Verhältnis von FEV1 zu VK (Tiffeneau-Index). Nach den atemmechanischen Veränderungen kann man pathophysiologisch zwei große Gruppen atemmechanischer Funktionsstörungen unterscheiden, wobei jedoch klinisch häufig Mischformen beobachtet werden. Bei der restriktiven Lungenfunktionsstörung ist die Expansionsfähigkeit des Atemapparates, d.h. die Vitalkapazität, eingeschränkt. Dies kann am Lungenparenchym (z. B. Verlust von Lungengewebe) oder Fibrose, an der Pleura (z. B. Verwachsungen) oder an der Beweglichkeit des Thorax (z. B. Skoliose) liegen. Die Compliance des Atemapparates ist dabei erniedrigt. Bei der obstruktiven Lungenfunktionsstörung ist der Atemwegswiderstand erhöht. Dies kann durch Fremdkörper oder Sekret in den Atemwegen erzeugt sein (z. B. chronische Bronchitis), durch verminderten Zug des umgebenden Gewebes (z. B. Emphysem) oder durch einengenden Druck von außen (z.B. Ödem, Tumor).

2.3.2 Semiinvasive Techniken

2.3.2.1 Bronchoskopie

Bei der Bronchoskopie wird in topischer Anästhesie und Sedierung dem Patienten transnasal oder transoral ein flexibles Endoskop in das Atemwegesystem bis zu den Segmentbronchien eingeführt, was therapeutische und diagnostische Eingriffe erlaubt. Hierbei kommt es zur Gewinnung von Untersuchungsmaterial zur Abklärung röntgenologisch unklarer Befunde

(Zytologie, Histologie, Bakteriologie). Sie dient der Sekretabsaugung, Lokalisation von Blutungsquellen, optischer Analyse verlegter Atemwege (Atelektase) und der Tumorsuche. Zur Gewinnung von Sekret ist die Bronchoskopie der endotrachealen Absaugung überlegen, da so selektiv betroffene Lungenareale untersucht werden können. Auf Grund von Kontamination durch die Flora des oberen Respirationstraktes hat die einfache Absaugung von Bronchialsekret über einen Absaugkatheter keine höhere Aussagekraft als die Untersuchung von Sputum.

2.3.2.2 Bronchoalveoläre Lavage (BAL)

Zur Materialgewinnung ist der Einsatz der bronchoalveolären Lavage (BAL) und der geschützten Bürstenabration die Technik der ersten Wahl. Bei der BAL wird das Bronchoskop in Verschlussposition in einen Segmentbronchus eingeführt, 100-200 ml physiologische NaCl-Lösung in 20ml-Portionen werden instilliert und jeweils wieder aspiriert. Mit der Technik der „protected BAL“ unter Verwendung eines Ballonkatheters, dessen Spitze mit einem Wachspfropfen verschlossen ist, wird die Kontamination durch den oberen Respirationstrakt vermieden. Ebenso wird bei der bronchoskopischen Technik der „geschützten Bürste“ (in einem dünnen, durch einen Wachspfropfen verschlossenen Katheter) die Kontamination durch den oberen Respirationstrakt vermieden. Der Untersuchung folgt eine zytologische Aufarbeitung der Materialien im mikrobiologischen Labor.

2.3.3 Invasive Technik

2.3.3.1 Offene Lungenbiopsie (OLB)

Ist zur Diagnostik mehr Material notwendig als durch eine transbronchiale Biopsie gewonnen werden kann, so ist die offene Lungenbiopsie (OLB) zu erwägen. Da dieser invasive Eingriff für den Patienten belastend ist, sollte die Indikation streng gestellt werden.

Obligate Voraussetzung für die Operation ist die Durchführung eines HRCT, um betroffene Lungenparenchymareale zu identifizieren. Neben der videoassistierten Thorakoskopie stellt die submammäre Inzision links unter streng aseptischen Bedingungen zur Durchführung einer Lingulabiopsie den am häufigsten angewandten Zugangsweg zur Lunge dar. Sollten diese beiden Verfahren aufgrund vorangegangener Pleuritiden nicht möglich sein, erfolgt die Lungengewebebiopsie über eine anterolaterale Thorakotomie im 4. Intercostalraum. Pro Patient werden hierbei 1-2 Biopsien entnommen. Ein Teil des gewonnenen Gewebes wird formalinfixiert zur histologische Untersuchung eingesandt. Zur mikrobiologischen Untersuchung wird das entnommene Gewebestück in eine vorgefertigte Nährbouillon eingebracht und zur virologischen Untersuchung in NaCl-Lösung gegeben.

2.4 Auswertung

Die vorliegende Arbeit untersucht die mögliche diagnostische Wertigkeit der invasiven Methode (offene Lungenbiopsie, OLB) gegenüber der semiinvasiven (bronchoalveoläre Lavage, BAL) und der nichtinvasiven Methode (Blutuntersuchung) im allgemeinen (Hypothesentest 1). Die Infektdaten zeichnen sich durch Verbundenheit bzw. 1/0-Kodierung aus. Zum Einsatz kamen daher drei nichtparametrische Verfahren, die für diese Dateneigenschaften, wie auch die Größe der Stichprobe (N=43) geeignet sind. Eingesetzt wurden der McNemar-, Vorzeichen-, und der Randhomogenitätstest mit dem Statistikprogramm SPSS Version 13. Alle drei Verfahren sind für die Untersuchung zweier verbundener Stichproben geeignet. Stimmen die Ergebnisse dieser drei Verfahren in Signifikanz oder auch Nichtsignifikanz überein, kann ein verfahrensabhängiges Artefakt ausgeschlossen werden; gehen die Ergebnisse dieser drei Verfahren auseinander, sollte das Ergebnis des McNemar-Verfahrens den beiden anderen Ansätzen vorgezogen werden. Die folgende Darstellung der Verfahren orientiert sich an Bortz, Lienert & Boehnke (2000) (1) und Siegel (1987) (15).

Der McNemar-Test ist ein Test für zwei verbundene binäre Variable (Messung auf Nominalskalenniveau). Dieses Verfahren überprüft mit der χ^2 -Verteilung Änderungen bzw. Unterschiede z.B. innerhalb von Personen (Fällen). Der McNemar-Test wird oft bei der

Untersuchung der Veränderung von Reaktionen angewandt, die auf einen experimentellen Eingriff in Vorher/Nachher-Design zurückgeführt werden können. Für verbundene Daten auf Nominalskalenniveau gibt es zum McNemar-Test keine Alternative (Bortz et al., 2000, 164; Siegel, 1987, 65) (1,15).

Der Vorzeichentest ist ein Verfahren, das an zwei verbundenen Stichproben die Hypothese testet, ob die beiden Variablen dieselbe Verteilung besitzen. Die Differenzen zwischen den zwei Variablen werden für alle Fälle berechnet und dann als positiv, negativ oder gebunden klassifiziert. Wenn die beiden Variablen ähnlich verteilt sind, dann wird sich die Anzahl der positiven und negativen Differenzen nicht signifikant unterscheiden. Der Vorzeichentest berücksichtigt Verbundwerte (sog. ties) und setzt Ordinalskalenniveau voraus, was z. B. der Fall wäre, würde die 1/0-Kodierung als Ranginformation interpretiert werden (Bortz et al., 2000, 256-259; Siegel, 1987, 72).

Der Randhomogenitätstest (syn.: Marginalhomogenitätstest) von Fleiss und Everitt ist eine Erweiterung des McNemar-Tests von binären Variablen auf multinominale Variable und untersucht dort Zeilen- und Spaltensummen auf Symmetrie und kann somit auch als nichtparametrischer Test für zwei verbundene ordinal skalierte Variable eingesetzt werden. Der Randhomogenitätstest prüft ebenfalls auf Unterschiede bzw. Veränderungen mittels der χ^2 -Verteilung (Bortz et al., 2000, 168) (1).

3 Ergebnisse

Unsere Evaluation eines Patientengutes mit hämatoonkologischen Grunderkrankungen, stattgehabter Knochenmarkstransplantation und weiterführenden diagnostischen Maßnahmen im Sinne nichtinvasiver, semiinvasiver und invasiver Methoden erstreckte sich über einen Zeitraum von 1991 bis 2000 und erfasste insgesamt 43 Patienten. Der Abstand zwischen Erstdiagnose und Datum der Knochenmarkstransplantation betrug im Mittel 2,4 Jahre. Pulmonale Komplikationen nach Knochenmarkstransplantation (KMT) traten bei allen Patienten auf (Abb. 3).

Bei allen Patienten traten pulmonale Symptome im Sinne von Fieber, Husten und/oder radiologisch nachweisbarer pulmonaler Infiltrate nach Knochenmarkstransplantation (KMT) auf. Sie wurden zur besseren Übersicht in sechs Gruppen unterteilt (Tab. 4).

Tabelle 4 Komplikationen nach Knochenmarkstransplantation

Komplikationsart	Anzahl der Patienten (n=43)	Prozent (%)
1. Bakterieller Infekt	29	67,4
2. Viraler Infekt	27	62,8
3. Mykose	19	44,3
4. Graft-versus-Host-Reaktion	3	7,0
5. Rezidiv der Grunderkrankung	1	2,3
6. Sonstige	43	100

Bakterielle Infektionserreger pulmonaler Komplikationen sind Staphylokokkus epidermidis, viridans und hämolytik, koagulase negative Staphylokokken, Streptokokkus sanguis, agalaktikae, viridans, mitis, oralis und pneumoniae, Citrobakter freundii, Enterobakter cloakae und faekalis, Morganella morganii, Acitenobakter baumanii, Pseudomonas aeruginosa, Serratia mascescens, Klebsiella pneumoniae und oxytoca, Neisseria sowie Escherichia coli und vulnaris zu nennen. Virale Infekte waren durch Adeno-, Cytomegalie-, Epstein-Barr-, Herpes simplex-, Humanes Herpes 6/7-, Parvo B19/9-, Influenza-, Parainfluenza-, Rota-, Coxsackie- und Varizella-Zoster-Viren sowie Pilzinfektionen durch Candida albicans, crusei, rugosa, lusitaniae, glabrata und tropicans sowie Aspergillus fumigatus und terreus bedingt (Tab. 5). Abstoßungsreaktionen im Sinne einer Graft-versus-

Host-Reaktion traten drei mal auf. Ein Rezidiv durch Infiltration eines Hodgkin-Lymphomes fand sich bei einem Patienten. Unter sonstigen Komplikationsarten subsummierten sich Komplikationen nicht-infektiöser Genese mit einer Vielzahl von morphologischen Veränderungen wie die Bronchiolitis obliterans, Bronchiolitis obliterans organisierende Pneumonie (BOOP), idiopathisches Pneumoniesyndrom (IPS), verspätetes pulmonales Toxizitätssyndrom, Hypersensitivitätspneumonie, diffuser alveolärer Schaden, kardiogenes und nicht-kardiogenes Lungenödem, Lungenemphysem, Lungenfibrose, unklare Hämorrhagien, interstitielles Lungenödem, Pleuraergüsse, Strahlenpneumonie, hepatopulmonales Syndrom, vaskuläre / maligne Thromboembolie, metastatische / lokale / lymphangiotische Tumorausat und die Gefäßsklerose.

Tabelle 5 Typische Infektionserreger

Bakterien	Viren	Pilze
Citrobakter freundii	Adeno	Candida albicans/crusei/rugosa/ lusitaniae/glabrata/tropicans
Enterobakter cloakae/faekalis	Cytomegalie	Aspergillus fumigatus/terreus
Koagulase neg. Staphylokokken	Ebstein-Barr	
Morganella morganii	Herpes simplex	
Acitenobakter baumanii	HHV6/7	
Serratia mascescens	Influenza/Parainfluenza	
Pseudomonas aeruginosa	JC	
Streptokokkus sanguis/agalaktikae/ viridans/mitis/oralis/pneumoniae	Parvo B19/9	
Staphylokokkus epidermidis/viridans/ hämolytik	Rota	
Klepsiella pneumoniae/oxytoca	Coxsackie	
Neisseria	Varizella-Zoster	
Escherischia coli/vulnaris		

Von der Diagnose der Grunderkrankung bis zum Zeitpunkt der Knochenmarktransplantation (KMT) vergingen im Mittel 27 Monate und 23 Tage. Der Zeitraum von der Transplantation (KMT) bis zur offenen Lungenbiopsie (OLB) betrug 5 Monate und 23 Tage im Durchschnitt. Die durchschnittliche Überlebensrate der verstorbenen Patienten nach Knochenmarktransplantation betrug 12 Monate und 10 Tage. Die mittlere Überlebenszeit nach Diagnosestellung betrug 43 Monate und nach Operation im Sinne einer offenen Lungenbiopsie 2 Monate und 3 Tage (Abb. 3). Die Varianz lag zwischen einem und 75 Monaten nach Knochenmarktransplantation.

Abbildung 3 Zeitraum von Diagnosestellung bis KMT / OLB / Tod in Monaten

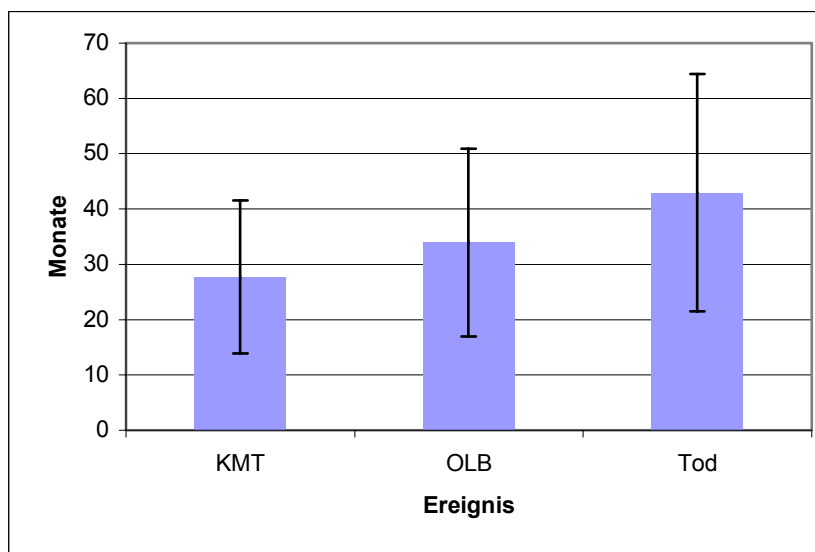


Tabelle 6 Histomorphologische Lungenveränderungen im Zeitverlauf nach KMT

Diagnose	Zeitraum nach KMT			n=x
	≤ 31 Tage	> 31 Tage bis 100 Tage	>100 Tage	
Aspergillom	1	1	2	4
Isolierte Bronchiolitis obliterans (BO)	0	0	2	2
chronisch okkludierende Vaskulopathie	0	0	1	1
Fibrose	0	1	1	2
interstitielle Pneumonie	0	1	7	8
intraalveoläre Hämorrhagien	0	2	1	3
diffuser alveolärer Schaden (DAD)	4	3	9	16
Emphysem	0	0	2	2
organisierende Pneumonie in BO (BOOP)	0	0	4	4
Interstitielles Ödem	0	0	1	1
Gesamt	5	8	30	43

3.1 Ergebnisse der nichtinvasiven Verfahren

Bei 21 Patienten (48,8%) konnte durch eine Blutuntersuchung (Blutkultur, PCR) Bakterien, bei 19 Patienten (44,2%) Viren und bei 10 Patienten (23,3%) Mykosen gefunden werden (Abb. 4). Mischinfektionen kamen in 12,7% der Fälle vor.

Bei 3 Patienten (6,97%) konnte mit einem nichtinvasiven Untersuchungsverfahren eine gleichzeitige Infektion mit Bakterien, Viren und Pilzen festgestellt werden. Eine parallele bakterielle und virale Ursache der pulmonalen Komplikation wurde bei 11 Patienten (25,58%), eine gemischte bakterielle und Pilzinfektion bei 4 Patienten (9,30%) und eine gleichzeitige Mykose mit viralem Infekt bei 4 Patienten (9,30%) diagnostiziert (Abb. 5).

Abbildung 4 Prozentuale Ergebnisverteilung bei nichtinvasiven Verfahren

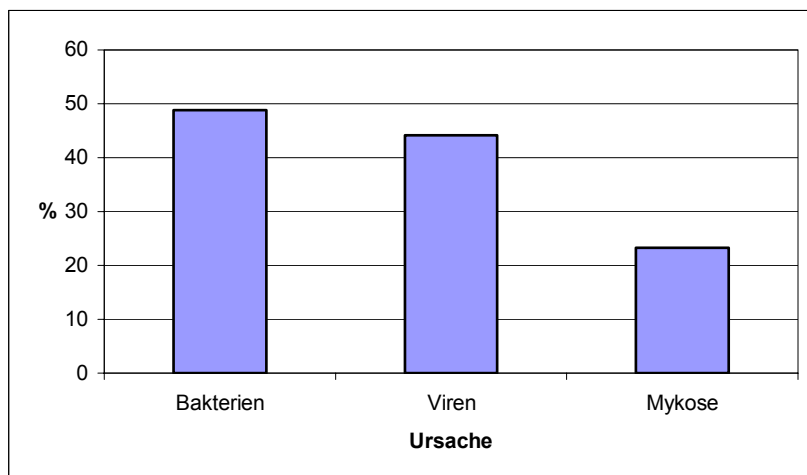
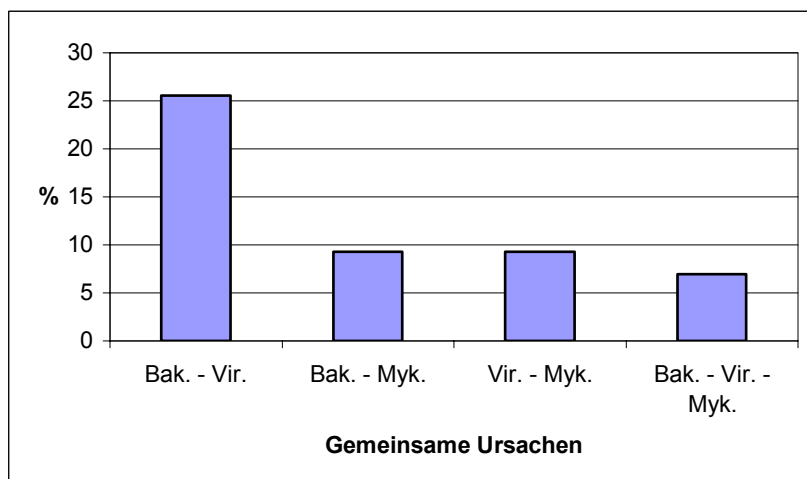


Abbildung 5 Prozentuale Verteilung bei gemischten Ursachen

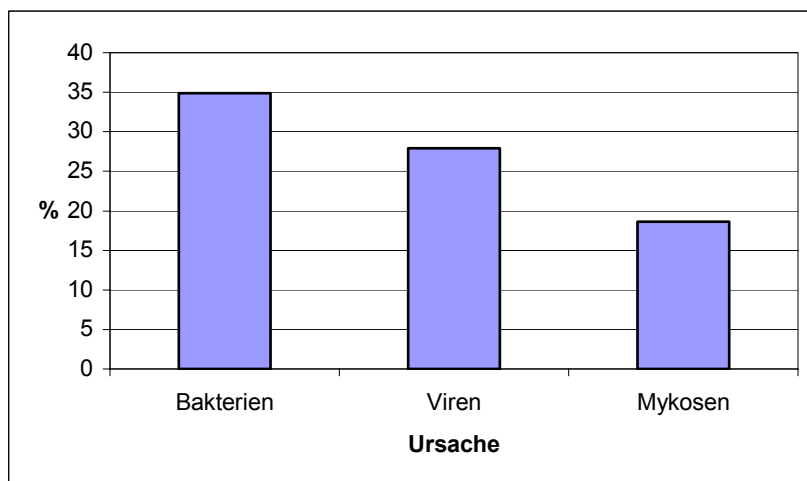


3.2 Ergebnisse der semiinvasiven Verfahren

In unserer Studie konnten mit dem semiinvasiven Verfahren mittels bronchoalveolärer Lavage bei 15 Patienten (34,9%) Bakterien festgestellt werden, während bei 12 Patienten (27,9%) Viren nachweisbar waren. Bei 8 Patienten (18,6%) fand man einen Befall durch Pilze (Abb. 6).

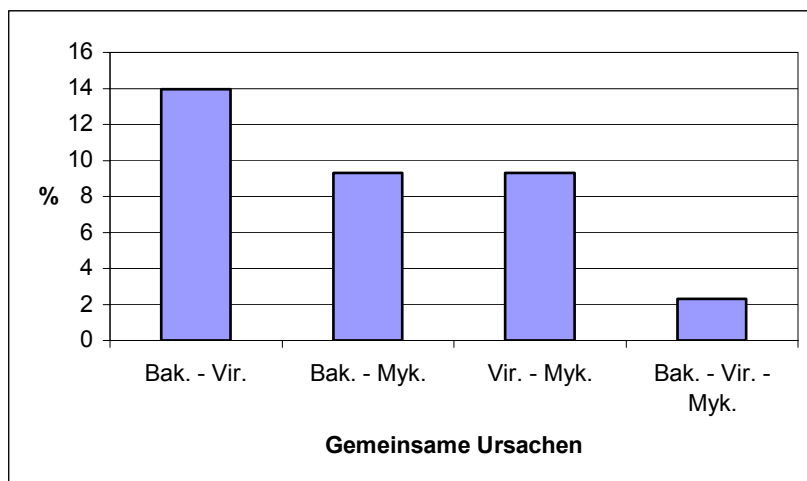
Auf Grund der bereits genannten Kontamination durch die Flora des oberen Respirationstraktes hat die einfache Absaugung von Bronchialsekret über den Arbeitskanal keine höhere Aussagekraft als die Untersuchung von Sputum. Mit der Technik der „protected BAL“ allerdings unter Verwendung eines Ballonkatheters, dessen Spitze mit einem Wachspfropfen verschlossen ist, wird die Kontamination durch den oberen Respirationstrakt vermieden. Das gleiche Verfahren wird bei der bronchoskopischen Technik der „geschützten Bürste“ angewandt.

Abbildung 6 Prozentuale Ergebnisverteilung bei semiinvasivem Verfahren



Einige Patienten wiesen eine Mischflora auf. So hatten 6 Patienten (14,0%) sowohl Bakterien als auch Viren, 4 Patienten (9,3%) Bakterien und Pilze und weitere 4 (9,3%) Viren und Pilze. Ein Patient (2,3%) wies gleichzeitig sowohl Bakterien, Viren und Pilze auf (Abb. 7).

Abbildung 7 Prozentuale Verteilung bei gemischten Ursachen



3.3 Ergebnisse des invasiven Verfahrens

Die mit dem invasiven Verfahren gewonnenen Befunde wurden zur besseren Aufarbeitung in drei Gruppen unterteilt. So wurde in mikrobiologische, virologische und histologische Befunde unterschieden. Unter mikrobiologischen Befund wurden alle nachgewiesenen Bakterien und Pilze zusammengefasst. Lediglich in 2 Fällen konnten mit der Technik der offenen Lungenbiopsie Bakterien und in 3 Fällen Myzelen festgestellt werden. Dies entsprach 4,7 % und 7,0 % aller Patienten.

Ein Virusnachweis im Lungengewebe gelang bei 19 Patienten mittels PCR. Dies entsprach 44,1 %. Mehr als die Hälfte des Patientengutes war somit trotz pulmonaler Komplikation frei von Viren.

Bei allen entnommenen Gewebeproben konnte eine histopathologische Diagnose gestellt werden. Bei 2 Präparaten (4,7%) wurden fibrotische Veränderungen festgestellt. Anhand von 2 Präparaten (4,7%) konnte man die Diagnose Bronchiolitis obliterans (BO) stellen, wobei diese sich in einem Fall mit einer chronischen Graft-versus-Host-Reaktion vereinbaren ließ. In 2 Fällen (4,7%) wurde die Diagnose eines Emphysems gestellt. Die interstitielle Pneumonie wurde in 8 Fällen (18,6%) festgestellt, wobei hier 2 Fälle als Graft-versus-Host-Reaktion in Verbindung interpretiert wurden. Ein diffuser Alveolarschaden (DAD) war bei 16 der Patienten (37,2%) nachweisbar und Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia

(BOOP) bei 4 Patienten (9,3%). Intraalveoläre Hämorrhagien wurden in 3 Präparaten (7,0%) gesehen, während ein Präparat (2,3%) den Befund einer chronisch okkludierenden Vasculopathie zeigte. In einem Fall (2,3%) konnte ein interstitielles Ödem und in 4 Fällen (9,3%) ein Aspergillom nachgewiesen werden (Tab. 7).

Tabelle 7 Histologische Diagnosen bei offener Lungenbiopsie

Histologie	n = 43	%
Fibrose	2	4,7
Bronchiolitis obliterans	2	4,7
Emphysem	2	4,7
Interstitielle Pneumonie	8	18,6
DAD	16	37,2
BOOP	4	9,3
Intraalveoläre Hämorrhagien	3	7,0
Chronisch okkludierende Vaskulopathie	1	2,3
Interstitielles Ödem	1	2,3
Aspergillom	4	9,3

Insgesamt bleibt festzustellen, dass nach Anwendung des invasiven Verfahrens mit offener Lungenbiopsie in 2 Fällen (4,7%) ein bakterieller Befall festgestellt werden konnte, wohingegen in 19 Fällen (44,1%) ein Virus isoliert wurde. Lediglich in 3 Fällen (7,0%) konnten Pilze nachgewiesen werden (Abb. 8).

Die Kombination aus bakterieller Infektion mit einer viralen Infektion konnte in einem Fall (2,3%) festgestellt werden. In einem Fall (2,3%) fand man Bakterien und Pilze, Viren und Pilze allerdings in 2 Fällen (4,6%). Ebenfalls einmal (2,3%) konnten Bakterien, Viren und Pilze gleichzeitig in einer Probe diagnostiziert werden (Abb. 9, Tab. 8).

Abbildung 8 Prozentuale Ergebnisverteilung bei invasiven Verfahren

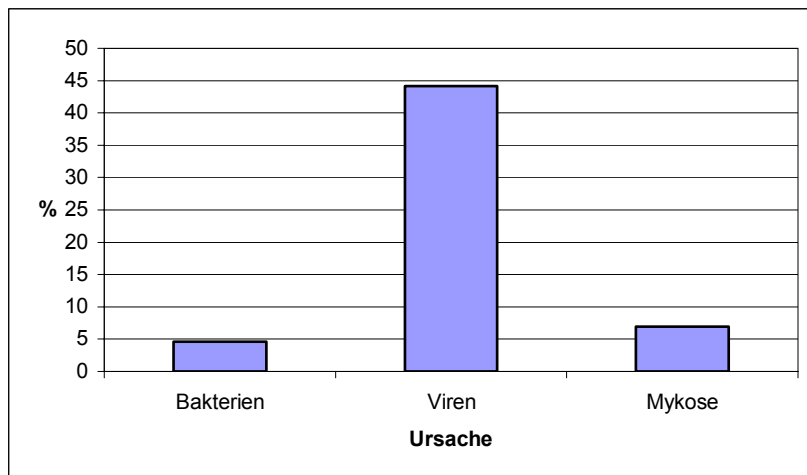
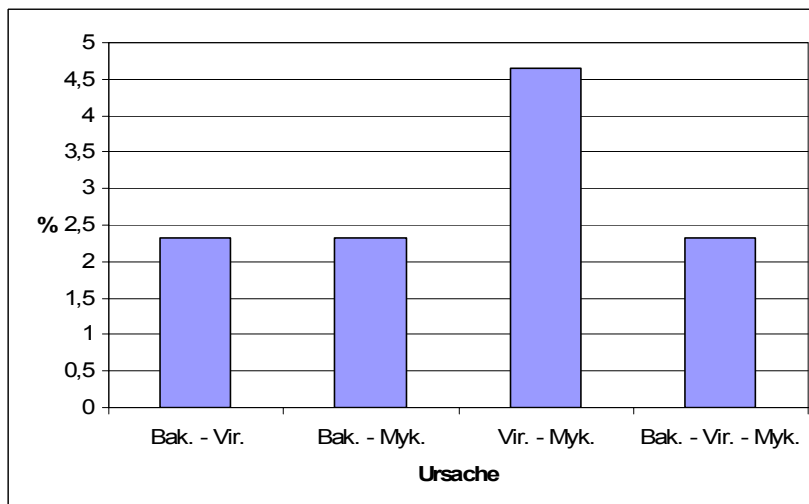


Abbildung 9 Prozentuale Ergebnisverteilung der Mischinfektionen



Komplexe Befunde mit Nachweis von Bakterien, Viren und der Diagnosestellung einer DAD oder alveolären Hämorrhagie konnten zweimal (4,7%) festgestellt werden, wobei einer dieser Patienten einen gleichzeitigen bakteriellen, viralen und fungalen Befall sowie in der histologischen Untersuchung eine alveoläre Hämorrhagie aufwies. In zwei Fällen konnte neben jeweils einer rein mikrobiologischen Infektion (*Streptococcus viridans*, *Candida krusei*) ein histologischer Befund (chronisch okkludierende Vaskulopathie, diffuse alveolar damage) diagnostiziert werden. Bei 19 Patienten (44,2%) konnten neben einem Virusnachweis in der histologischen Aufarbeitung unterschiedliche pathologische Befunde erhoben werden (Tab. 8).

Tabelle 8 Ergebnisverteilung nach offener Lungenbiopsie

n=43	Invasiv			
	Offene Lungenbiopsie			
	Virologie	Mikrobiologie		Histologie
	Viren	Bakterien	Mykosen	
1	BK, EBV, HHV6,	Str. vi.		Interst. Ödem
2				DAD
3				Chr. okk. Vaskulop.
4				DAD
5				DAD
6	EBV, HHV6, HHV7	Koag. Sta.	Can. kr. Can. al.	BOOP
7				DAD
8	HHV6			Alveo. Hämorrhagie
9	EBV			Interst. Pneu.
10				BOOP
11				DAD
12	Adeno, HHV6			Fibrose
13	Adeno, EBV			DAD
14				DAD
15				Emphysem
16	CMV			DAD
17				DAD
18	Adeno, EBV, HHV6			Interst. Pneu.
19	Adeno, EBV			DAD
20				DAD
21	HHV6			Alveo. Hämorrhagie
22				Aspergillom
23	HHV6, Parvo			Alveo. Hämorrhagie
24	Adeno, CMV, HHV6		Can. kr.	DAD
25				BOOP
26	EBV, HHV6			BO
27	EBV, HHV6			DAD
28	CMV, EBV, HHV6			Interst. Pneu.
29				Aspergillom
30				Emphysem
31				DAD
32				Aspergillom
33	Adeno			Fibrose
34				BO
35				DAD
36				BOOP
37				DAD
38				Interst. Pneu.
39	Adeno			Interst. Pneu.
40	HHV6			Interst. Pneu.
41				Aspergillom
42				Interst. Pneu.
43	Adeno			Interst. Pneu.
	n=19	n=2	N=3	n=43

3.4 Überprüfung der Wertigkeit des Alters bei Erstdiagnose

Bei der Überprüfung der Wertigkeit des Alters bei Erstdiagnose konnten 39 Patienten von 43 ausgewertet werden, was einem Anteil von 90,7% entsprach.

Der statistische Mittelwert betrug 35 Jahre und 4 Monate bei einem Standardfehler von 1,45 Jahren und einer Standardabweichung von 9,1 Jahren. Um eine bessere Auswertbarkeit zu erzielen, unterschieden wir in zwei Gruppen: Patienten >37 Jahre und Patienten ≤ 37 Jahre. In der ersten Gruppe waren 46,2% und in der zweiten Gruppe 53,8% der Patienten platziert.

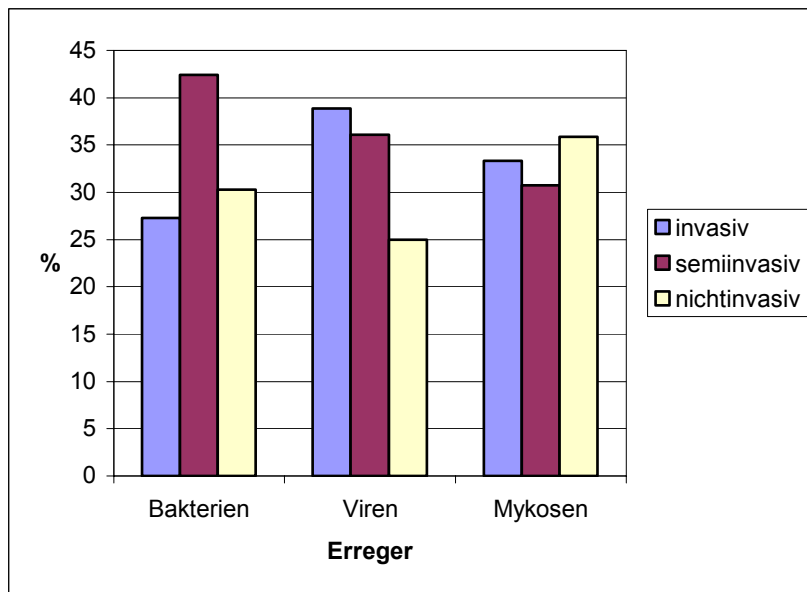
In der Altersgruppe der über 37-jährigen war auffällig, dass bezüglich Bakterien der Nachweis insbesondere bei dem semiinvasiven Verfahren gelang, gefolgt von der nichtinvasiven und invasiven Methoden. Bei jüngeren Patienten zeigte sich eine ähnliche Verteilung, allerdings war hier die semiinvasive Methode gefolgt von der invasiven und dann erst von der nichtinvasiven.

Bezüglich Viren zeigte sich in beiden Altersgruppen die beste Nachweismöglichkeit mit der invasiven Technik, im Sinne der offenen Lungenbiopsie (OLB), gefolgt von der semiinvasiven und nichtinvasiven Möglichkeit. Die Wertigkeiten lagen hier jeweils eng zusammen.

Bei den Mykosen zeigte sich in beiden Altersgruppen eine Überlegenheit nichtinvasiver Verfahren.

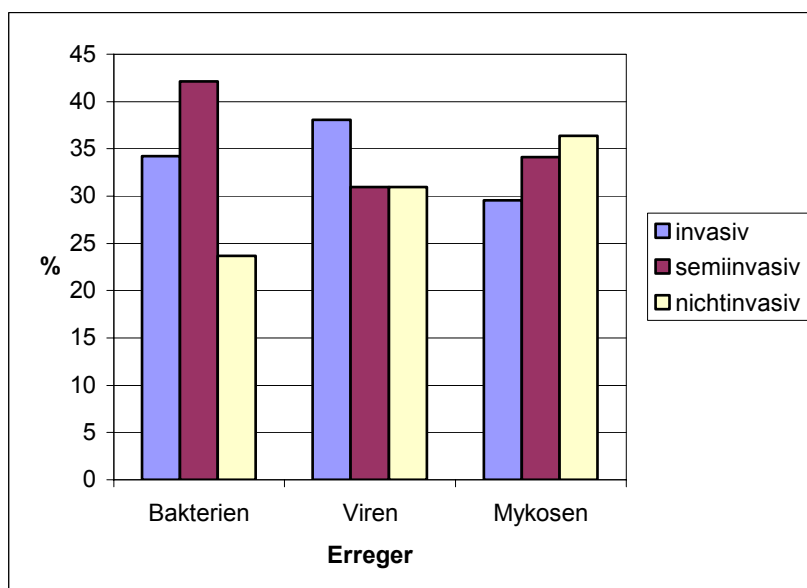
In der Altersgruppe der über 37-jährigen (Abb. 10) zeigte sich insgesamt eine Überlegenheit des semiinvasiven Verfahrens. Bakterien konnten mit dieser Methode in 42,4%, Viren in 36,1% und Mykosen in 30,8% der Fälle nachgewiesen werden. An zweiter Stelle war die offene Lungenbiopsie mit Nachweis von Bakterien in 27,3%, Viren in 38,9% und Mykosen in 33,3% der Fälle platziert. Das nichtinvasive Verfahren war innerhalb dieser Altersgruppe am wenigsten aussagekräftig (Bakterien 30,3%, Viren 25,0%, Mykosen 35,9%).

Abbildung 10 Patienten > 37 Jahre: Verteilung des Erregernachweises



In der Altersgruppe der Patienten, die jünger als 37 Jahre oder gleichaltrig waren (Abb. 11), war ebenfalls insgesamt das semiinvasive Verfahren mit 35,7% dem invasiven mit 33,9% und dem nichtinvasiven mit 30,3% in der Aussagekraft des Erregernachweises überlegen. Bakterien wurden mit dem semiinvasiven Verfahren in 42,1%, Viren in 31,0% und Mykosen in 34,1% der Fälle nachgewiesen. Mit dem invasiven Verfahren konnten Bakterien hier in 34,2%, Viren in 38,1% und Mykosen in 29,5% der Fälle gefunden werden. Das nichtinvasive Verfahren war bei Bakterien in 23,7%, bei Viren in 31,0% und bei Mykosen in 36,4% erfolgreich.

Abbildung 11 Patienten ≤ 37 Jahre: Verteilung des Erregernachweises



Zusammengefasst ließ sich ein eindeutiger Unterschied bezüglich des Nachweisverfahrens bei Patienten älter bzw. jünger als 37 Jahre nicht herausarbeiten. Die Gruppe der Patienten > 37 Jahre erzielte durchschnittlich insgesamt die höchste Nachweisrate von Infektionserregern mit 36,4% mittels semiinvasivem Verfahren. Dem invasiven Verfahren gelang durchschnittlich bei 33,2% und dem nichtinvasiven Verfahren bei 30,4% der Patienten der Nachweis. In der Gruppe der Patienten \leq 37 Jahre zeigte sich ein ähnliches Verteilungsmuster. Hier konnte der verlässlichste Nachweis durch die semiinvasiven Verfahren bei 35,7% der Patienten, gefolgt von den invasiven Verfahren bei 34,0% und den nichtinvasiven Verfahren bei 30,3% geführt werden.

Das Patientenalter stellt demnach keinen Parameter dar, der auf das diagnostische Vorgehen einen Einfluss ausüben könnte.

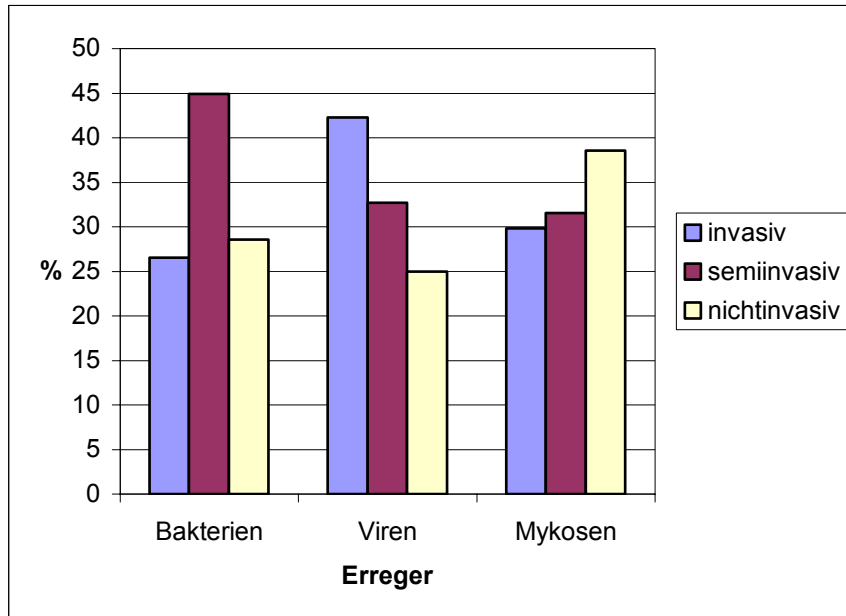
3.5 Überprüfung der Wertigkeit des Geschlechtes

In unserer Studie kamen 27 Männer (62,97%) und 16 Frauen (37,20%) zur Auswertung, was einem Geschlechterverhältnis von 3:2 entsprach. Ziel der Unterteilung war es festzustellen, ob die Geschlechterzugehörigkeit einen Einfluss auf die Diagnosefindung nach Verfahrensweise haben könnte. Die deskriptive Statistik zur Beschreibung des Mittelwertes und der Standardabweichung innerhalb der jeweiligen Gruppen - nichtinvasiv, semiinvasiv, invasiv zu Bakterien, Viren, Mykosen - zeigte eine Varianz zwischen 0,07 und 0,52 für den Mittelwert sowie zwischen 0,27 und 0,51 für die Standardabweichung bei Männern und zwischen 0,00 und 0,50 für den Mittelwert sowie zwischen 0,00 und 0,52 für die Standardabweichung bei Frauen.

Betrachtete man die prozentuale Verteilung des Erregernachweises bezogen auf das einzelne Nachweisverfahren in Abhängigkeit zum jeweiligen Geschlecht, so fand sich bei Männern insgesamt die höchste Signifikanz mit 44,9% bei dem semiinvasiven Verfahren bezüglich des Nachweises von Bakterien. Das nichtinvasive Verfahren war hier nur in 28,6% der Fälle und das invasive Verfahren in 26,5% der Fälle erfolgreich. Bei Viren gelang mit dem invasiven Verfahren in 42,3%, mit dem semiinvasiven Verfahren in 32,7% und mit dem nichtinvasiven Verfahren in 25,0% der Fälle der Nachweis. Das nichtinvasive Verfahren war bei der Findung

von Mykosen mit 38,6% am erfolgreichsten, gefolgt von dem semiinvasiven mit 31,6% und dem invasiven Verfahren mit 29,8% (Abb. 12).

Abbildung 12 Verteilung des Erregernachweises bei Männern

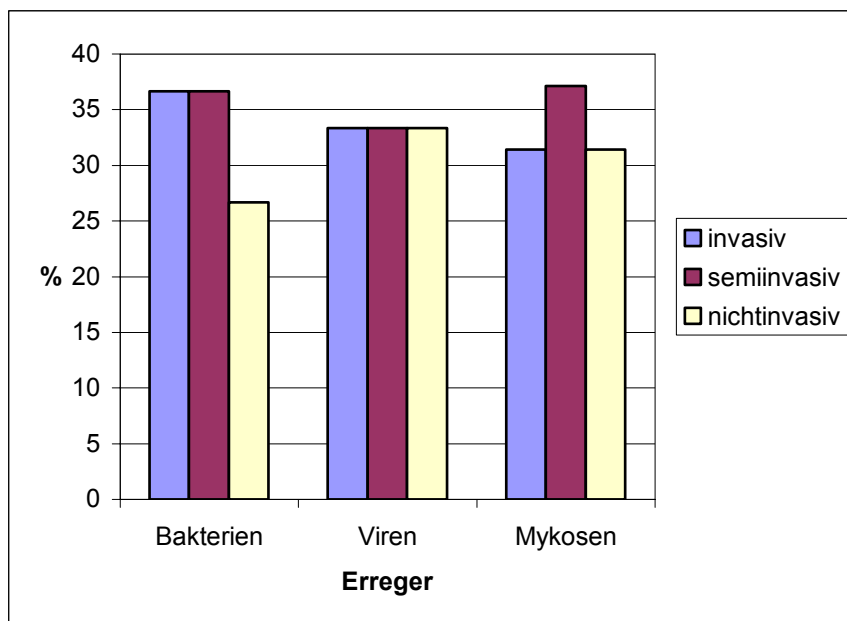


In der Gruppe der Frauen hatten bei der Diagnosefindung bezüglich bakterieller Infektionen das invasive und das semiinvasive Verfahren mit 36,7% die gleiche Erfolgsrate. Dem nichtinvasiven Verfahren gelang lediglich in 26,7% der Fälle der Nachweis. Viren wurden mit allen drei Nachweisverfahren mit 33,3% gleichermaßen gefunden. Mykosen hingegen konnten am besten mit dem semiinvasiven Verfahren in 37,1% der Fälle nachgewiesen werden. Dem invasiven und nichtinvasiven Verfahren gelang der Nachweis hier jeweils in 31,4% (Abb. 13).

Insgesamt konnte festgestellt werden, dass bei männlichen Patienten der Bakteriennachweis am besten durch semiinvasive Untersuchungsverfahren geführt werden konnte, ein Virusnachweis gelang am häufigsten durch invasive Vorgehen. Mykotische Infektionen wurden am häufigsten über serologische Untersuchungen nachgewiesen. Im Vergleich zu dieser heterogenen Wertigkeit der Nachweisverfahren bei Männern konnte bei den weiblichen Patienten keine Prädominanz eines Verfahrens festgestellt werden. Hier wurde der Erregernachweis in allen Verfahren mit einer vergleichbaren Sicherheit geführt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Geschlechtszugehörigkeit keine vorrangige Bedeutung in der Wahl des diagnostischen Vorgehens zukommt.

Abbildung 13 Verteilung des Erregernachweises bei Frauen



3.6 Überprüfung der Wertigkeit der invasiven Methode

Unsere Studie hatte zum Ziel, eine eventuelle Überlegenheit der offenen Lungenbiopsie als invasive Methode gegenüber den beiden anderen Verfahren herauszuarbeiten, um frühzeitig die richtige Therapie einleiten bzw. in die richtige Therapie abändern zu können. Alle 43 Patienten (100%), die zur Auswertung kamen, wurden sowohl mit einem nichtinvasiven (Blutuntersuchung) als auch mit einem semiinvasiven (bronchoalveoläre Lavage) Verfahren und der invasiven Methode (offene Lungenbiopsie) untersucht.

Die statistische Auswertung erfolgte deskriptiv als nichtparametrischer Test und diente zur Beschreibung des Mittelwertes und der Standardabweichung innerhalb der jeweiligen Gruppen – nichtinvasiv, semiinvasiv, invasiv zu Bakterien, Viren, Mykosen. Sie wies eine Varianz zwischen 0,07 und 0,49 für den Mittelwert und zwischen 0,213 und 0,506 für die Standardabweichung auf (Tab. 9).

Tabelle 9 Deskriptive Statistik bezüglich der Wertigkeit der invasiven Methode

Deskriptive Statistiken					
	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
NI Bakteriell	43	,49	,506	0	1
SI Bakteriell	43	,35	,482	0	1
NI Viral	43	,44	,502	0	1
SI Viral	43	,28	,454	0	1
NI Mykose	43	,23	,427	0	1
SI Mykose	43	,19	,394	0	1
I Bakteriell	43	,05	,213	0	1
I Viral	43	,44	,502	0	1
I Mykose	43	,07	,258	0	1

Tabelle 10 stellt innerhalb des Rand-Homogenitätstestes die Standardabweichung und die asymptotische Signifikanz bei der invasiven Methode bei der gekreuzten Gegenüberstellung der einzelnen Nachweisverfahren bezogen auf den Erreger dar. Die größte Standardabweichung mit 4,583 zeigte sich in der Gruppe „nichtinvasive Methode/ Bakterien und invasive Methode/ Bakterien“ und die niedrigste Standardabweichung mit 3,317 in der Gruppe „semiinvasive Methode/ Mykose und invasive Methode/ Mykose“. Die asymptotische Signifikanz variierte zwischen ,000 in der Gruppe „nichtinvasive Methode/ Bakterien und invasive Methode/ Bakterien“ und 1,000 in der Gruppe „nichtinvasive Methode/ Viren und invasive Methode/ Viren“.

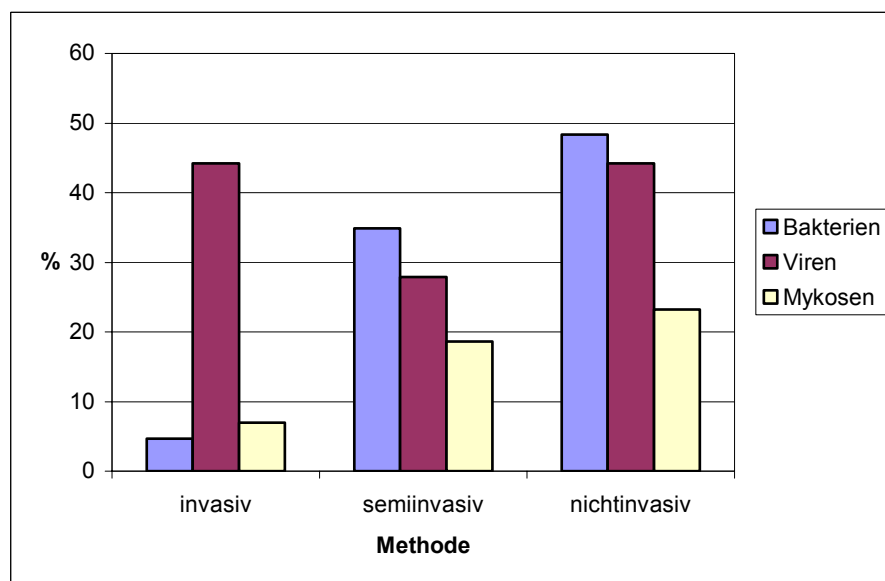
Bei Betrachtung der einzelnen diagnostischen Verfahren konnte mit der offenen Lungenbiopsie in nur 4,7% der Fälle Bakterien und nur in 7,0% der Fälle Mykosen nachgewiesen werden. In immerhin 44,2% der Fälle gelang der Nachweis von Viren (Abb. 14).

Tabelle 10 Standardabweichung und asymptotische Signifikanz mit dem Rand-Homogenitätstest

Rand-Homogenitätstest						
	NI Bakteriell & I Bakteriell	SI Bakteriell & I Bakteriell	NI Viral & I Viral	SI Viral & I Viral	NI Mykose & I Mykose	SI Mykose & I Mykose
Unterschiedliche Werte	2	2	2	2	2	2
Fälle außerhalb der Diagonalen	21	15	14	15	13	11
Beobachtete MH-Statistik	-19,000	-13,000	,000	7,000	-7,000	-5,000
Mittelwert der MH Statistik	,000	,000	,000	,000	,000	,000
Standardabweichung der MH-Statistik	4,583	3,873	3,742	3,873	3,606	3,317
Standardisierte MH-Statistik. MH Statistic	-4,146	-3,357	,000	1,807	-1,941	-1,508
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000	,001	1,000	,071	,052	,132

Bei dem semiinvasiven Verfahren mit bronchoalveolärer Lavage gelang insgesamt in 27,9% der Fälle Virennachweis. Mykosen konnten in 18,6% der Fälle nachgewiesen werden. Am häufigsten gelang der Nachweis von Bakterien (34,9%). Dies ist wohl auch auf die Tatsache zurückzuführen, dass mit mehr Keimbesiedelung im oberen Respirationstrakt zu rechnen ist, was allerdings nicht zwingend mit einer pulmonalen Komplikation nach KMT gleichzusetzen ist (Abb. 14).

Abbildung 14 Prozentuale Verteilung der Ergebnisse je nach Eingriff



Die nichtinvasive Methode war in 48,4% der Fälle bezüglich Bakterien und in 44,2% bezüglich Viren sowie in 23,3% bezüglich Mykosen erfolgreich (Abb.14).

Betrachtet man die Tabellen 13 und 14 muss zusammenfassend gesagt werden, dass die insgesamt besten Ergebnisse im Hinblick auf einen Erregernachweis bei pulmonaler Komplikation das nichtinvasive Verfahren mit einem durchschnittlichen Gesamterfolg bei Bakterien, Viren und Mykosen in 37,3% der Fälle, gefolgt von dem semiinvasiven Verfahren in 27,1% und dem invasiven Verfahren in 18,6% der Fälle aufweist. Alle Verfahren waren geeignet, Infektionserreger, insbesondere bei pulmonalen Komplikationen, aufzuzeigen. Lediglich die invasive Methode mit Gewinnung von Lungengewebe war jedoch in der Lage, eine genaue Aussage bezüglich der endgültigen Diagnose einer pulmonalen Komplikation zu treffen und eine entsprechende Therapie einzuleiten. Nur hier konnte anhand der histologischen Aufarbeitung der Präparate neben dem Auffinden etwaiger Infektionserreger auch eine histologische Diagnose gestellt werden. Es zeigte sich ein deutlich überdurchschnittliches Ergebnis bezüglich dem Nachweis von Viren (44,8%). Eine gute Aussagekraft bezüglich Bakterien (4,7%) und Mykosen (7,0%) war nicht zu erzielen. Allerdings muss einschränkend gesagt werden, dass die Entnahmestelle ausschlaggebend für das Auffinden histologischer Veränderungen war. Wird außerhalb des Fokus Material gewonnen, so sind falschnegative Diagnosen zu erwarten mit allen sich daran anschließenden Folgen. Aus diesem Grund ist eine ganz besonders genaue präoperative Vorbereitung mit Fokussuche unerlässlich. Innerhalb unseres Patientenkollektives konnte in allen Fällen eine histologische Diagnose gesichert und potentielle Infektionserreger nachgewiesen werden. Somit konnte bei allen Patienten frühzeitig eine entsprechende Therapie eingeleitet werden. Eine Abänderung der Therapie war so in 45% der Fälle notwendig.

Insgesamt bleibt festzustellen, dass bei 74,4 % der 43 untersuchten Patienten durch serologische Tests und bei 51,1 % durch die bronchoalveoläre Lavage ein Erregernachweis möglich war, aber keine endgültige Diagnosestellung mit evtl. Abänderung des Behandlungspfades zuließ. Einzig die offene Lungenbiopsie konnte neben einem bakteriellen, viralen oder fungalen Befall durch gewonnenes Gewebematerial und anschließender histologischer Aufarbeitung bei allen Patienten zur Diagnosesicherung und damit Einleitung einer korrekten Therapie unter spezieller Berücksichtigung, dass nicht alle pulmonalen Komplikationen nach Knochenmarktransplantation auf einen Erreger zurückzuführen sind, beitragen. Allerdings betrug hier die postoperative Mortalität 11,6 %. Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass die Mortalität (Letalität der Erkrankung) als erkrankungsbedingt und nicht als Folge der Operation anzunehmen ist. Entscheidend war bei Auftreten pulmonaler Komplikationen die rasche Durchführung dieser invasiven Diagnostik. In unserer

Studie wurden als Untersuchungszeiträume der erste Monat (bzw. ≤ 31 Tage), die ersten 100 Tage und mehr als 100 Tage nach Knochenmarktransplantation gewählt. Die meisten der untersuchten Lungenbiopsien wurden später als 100 Tage nach Knochenmarktransplantation (n=30) entnommen. 13 Fälle sind den ersten 100 Tagen nach Knochenmarktransplantation zuzuordnen und 5 davon dem ersten Monat nach Knochenmarktransplantation (Tab. 2, S.5). Durch die so gewonnenen Erkenntnisse musste in 45 % aller Fälle eine Änderung der Therapie durchgeführt werden. Da die serologische Diagnostik nur als Basisdiagnostik herangezogen wurde, erfolgte bei jedem Patienten zusätzlich noch die weiterführende Diagnostik mit bronchoalveoläre Lavage und offener Lungenbiopsie. Eine Therapieänderung basierte somit bei allen Patienten auf den Ergebnissen aller drei Verfahren. Die bronchoalveoläre Lavage besaß nur eine untergeordnete Wertigkeit (Tab. 11,12, 13; Abb. 15).

Tabelle 11 Erfolgreiche Diagnose, Mortalität nach OLB, Therapieänderung

Patienten	Serologie	BAL	OLB	Mortalität OLB	Therapieänderung
n = 43	74,40%	51,10%	100%	11,60%	45,00%

Abbildung 15 Erfolgreiche Diagnose, Mortalität nach OLB, Therapieänderung

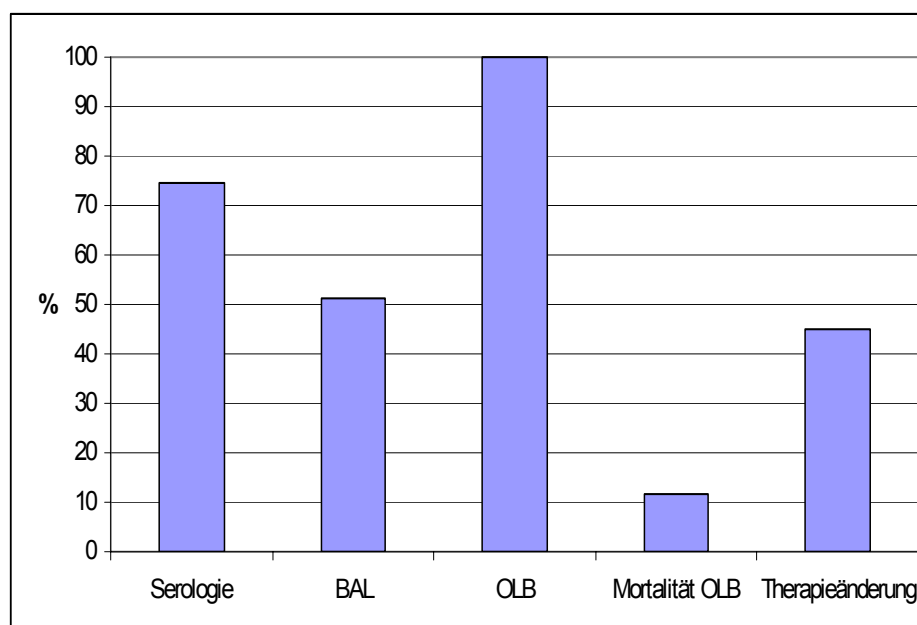


Tabelle 12 Teil 1: Ergebnisverteilung der einzelnen Verfahren, Histologie und endgültige Diagnosestellung

Pat. n=43	Nichtinvasiv			Semiinvasiv			Invasiv				Endgültige Diagnose
	Blutentnahme			Bronchoalveoläre Lavage			Offene Lungenbiopsie				
	Virologie	Mikrobiologie		Virologie	Mikrobiologie		Virologie	Mikrobiologie		Histologie	
	Viren	Bakterien	Mykosen	Viren	Bakterien	Mykosen	Viren	Bakterien	Mykosen		
1	Adeno, CMV	Str. ag.,mi. ;Sta. ep.					BK, EBV, HHV6,			Interst. Ödem	Interst. Ödem bei Mischinfekt
2	Adeno, CMV	Str. sa.			Str. sa.					DAD Chr. okk. Vaskulop.	DAD bei Mischinfekt
3		Str. vir.						Str. vi.			COV bei bakt. Infekt
4		Ser. ma.	Sac. ce.		Koag. Sta					DAD	DAD bei Mischinfekt
5			Can. kr.		Sta. ep.	Can. kr.				DAD	DAD bei Mischinfekt
6	Adeno, CMV	Ent. fa		Adeno, EBV			EBV, HHV6, HHV7			BOOP	BOOP bei Mischinfekt
7									Can. kr.	DAD	DAD bei Mykose
8	Adeno, CMV	Sta. ep ; Sta. ho.	Can. al.	CMV, Cox.	Koag. Sta.; Str. vi.		HHV6	Koag. Sta.	Can. al.	Alveo. Hämorrhagie	Alveo. Hämor. bei Mischinfekt
9	CMV			Adeno		Can. al.	EBV			Interst. Pneu.	Interst. Pneu. bei Mischinfekt
10			Can. al.							BOOP	BOOP bei Mykose u. Rezidiv
11										DAD	DAD u. GVHR
12	Adeno, CMV	Koag. Sta.					Adeno, HHV6			Fibrose	Fibrose bei Mischinfekt
13	Adeno, CMV	Sta. ep.		Adeno	Sta. ep.		Adeno, EBV			DAD	DAD bei Mischinfekt
14										DAD	DAD
15	Adeno, CMV	Lis. mo.								Emphysem	Emphysem bei Mischinfekt
16	Adeno, CMV		Sce. sp.	CMV, HHV6			CMV			DAD	DAD bei Mischinfekt
17		Sta. ep; Mor. mo.				Sce. sp.				DAD	DAD bei bakt. Infekt
18				EBV	Sta. au.		Adeno, EBV, HHV6			Interst. Pneu.	Interst. Pneu. Bei Mischinfekt
19	Adeno, CMV	Sta. ho.			Sta. ho.		Adeno, EBV			DAD	DAD bei Mischinfekt
20		Str. mi.; Sta. ep.			Ser. ma.					DAD	DAD bei Mischinfekt
21	Adeno, CMV	Sta. Au.	Can. al.				HHV6			Alveo. Hämorrhagie	Alveo. Hämor. Bei Mischinfekt
22		Sta. ep.; Sta. ho.		Adeno, Infl. A		Asp. fu.				Aspergillom	Aspergillom bei Mischinfekt

Tabelle 13 Teil 2: Ergebnisverteilung der einzelnen Verfahren, Histologie und endgültige Diagnosestellung

Pat. n=43	Nichtinvasiv			Semiinvasiv			Invasiv				Endgültige Diagnose
	Blutentnahme			Bronchoalveoläre Lavage			Offene Lungenbiopsie				
	Virologie	Mikrobiologie		Virologie	Mikrobiologie		Virologie	Mikrobiologie		Histologie	
	Viren	Bakterien	Mykosen	Viren	Bakterien	Mykosen	Viren	Bakterien	Mykosen		
23	Adeno, CMV	Esc. co.	Can. kr. Can. al.	Adeno	Esc. co.		HHV6, Parvo Adeno, CMV, HHV6		Can. kr.	Alveo. Hamorrhagie	Alv. Hämor. bei Mischinfekt
24				HHV6, Infl. A			DAD			DAD bei Mischinfekt	
25	CMV	Ent. cl.	Can. al.	Cox., EBV HHV6	Sta. au.	Asp. fu.	EBV, HHV6 EBV, HHV6 CMV, EBV, HHV6			BOOP	BOOP bei Mischinfekt
26					Str. mir.						BO
27	Adeno, CMV	Str. mi.	Sac. ce.		Koag. Sta.; Str. vi.					DAD	DAD bei Mischinfekt
28										Str. vir.	Interst. Pneu.
29		Sta. ep.	Can. al.		Kle. pn.	Asp. fu.				Aspergillom	Aspergillom bei Mischinfekt
30											Emphysem
31	Adeno, CMV									DAD	DAD bei Mischinfekt
32											Aspergillom
33	Adeno, CMV	Sta. au.			Kle. pn.	Can. al.				Fibrose	Mischinfekt BO bei vralem Infekt u. GVHR
34											BO
35	Adeno, CMV									DAD	DAD bei Mischinfekt
36											BOOP
37	Adeno, CMV									DAD	DAD bei viralem infekt
38											Interst. Pneu.
39	CMV						Adeno HHV6			Interst. Pneu.	Int. Pneu. bei viralem Infekt
40											Interst. Pneu.
41	Adeno, CMV	Sta. ep.; Koag. Sta		HHV6, RSV	Sta. ep.	Asp. fu.				Aspergillom	Aspergillom bei Mischinfekt
42											Interst. Pneu.
43							Adeno			Interst. Pneu.	Int. Pneu. bei viralem Infekt
n=19		n=21	n=10	n=12	n=15	n=8	n=19	n=2	N=3	n=43	n=43

4 Diskussion

Pulmonale Reaktionen nach Knochenmarktransplantationen stellen eine schwerwiegende Komplikation dar, welche schnell diagnostiziert und behandelt werden muss (2).

Immunsupprimierte Patienten mit pulmonalen radiologischen Veränderungen weisen klinisch oft unspezifische Symptome auf. Häufig sind nicht infektiöse Gründe für Infiltrate anzunehmen, zum Beispiel hervorgerufen durch Chemotherapie, Malignome und Hämorrhagien oder als Bestrahlungsfolge. Bei diesen Patienten wird die offene Lungenbiopsie in der Hoffnung durchgeführt, eine spezifische Diagnose stellen zu können und daraus eine gezielte Therapie ableiten zu können (22, 21).

In der vorliegenden Arbeit wurden 43 Patienten mit maligner hämatologischer Grunderkrankung auf Grund einer pulmonalen Komplikation einer offenen Lungenbiopsie zugeführt. In 4,7% der Fälle wurde eine spezifische Diagnose bakterieller Genese gestellt. In 7,0% der Fälle konnte in dieser Studie ein Pilzbefall des Präparates und in den meisten Fällen (44,2%) Viren nachgewiesen werden. Mischinfektionen mit Bakterien und Pilzen oder mit Viren und Pilzen fand man bei 4,7% und 2,3% der Präparate. In allen Fällen konnte eine histopathologische Diagnose gestellt werden.

In den Publikationen zahlreicher Arbeitsgruppen kann (2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 19, 20, 21, 22, 24) keine einheitliche Meinung bezüglich einer signifikant verbesserten Überlebensrate nach spezifischer Diagnosestellung herausgearbeitet werden.

Daraus ergibt sich die Frage, in wiefern dem immunsupprimierten Patienten das Risiko einer Operation zuzumuten ist? Und ob nichtoperative Verfahren nicht ausreichend sein könnten, um bei pulmonalen Komplikationen unter Vermeidung einer offenen Lungenbiopsie eine eindeutige Diagnose zu stellen? Daraus resultiert die Frage: Welche Wertigkeit besitzt die offene Lungenbiopsie als invasives diagnostisches Verfahren bei immunsupprimierten Patienten nach Knochenmarktransplantation?

Laut einer Studie von F. Thévenet von 1992 am Krankenhaus Louis-Pradel, Lyon, (19) war die chirurgische offene Lungenbiopsie eine wertvolle Methode, um einen pathologische

Lungenbefunde nachzuweisen. In 70% der Fälle war die OLB unabdinglich, um die richtige Diagnose zu sichern, während in 10% der Fälle ein nichtinvasives Verfahren ausreichte. Anders ist das Verhältnis bei immunsupprimierten Patienten mit fieberhaften parenchymatösen Infiltraten. In dieser Patientengruppe wurde in der Studie von Thévenet in 75%-100% die richtige Diagnose durch offene Lungenbiopsie gestellt. In 13% der Fälle war mehr als ein pathogener Keim zu finden. Hier war also die offene Biopsie den anderen Verfahren eindeutig überlegen und hat in 45% der Fälle eine Veränderung der therapeutischen Strategien bedingt. Laut Thévenet sollte die offene Lungenbiopsie erst nach Versagen der bronchoalveolären Lavage und einer transbronchialen Biopsie erfolgen. Die Biopsie sollte aus einem betroffenen Lungenareal erfolgen (19).

In unserer Studie waren die 43 Patienten zu 37,2% weiblichen und zu 62,8% männlichen Geschlechts und litten zu 32,6% an AML, zu 30,2% an CML, zu 11,6% an ALL, zu 7,0% am NHL, zu 9,3% am HL und zu ebenfalls 9,3% an anderen myeloproliferativen Grunderkrankungen. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Knochenmarktransplantation lag bei 40 und zum Zeitpunkt der offenen Lungenbiopsie bei 41 Jahren.

In der Studie von Charles L. Snyder aus dem Jahre 1990 (16) waren es 87 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 17,5 Jahren und einer ausgeglichenen Geschlechterverteilung (m=49,4%, w=50,6%). Alle Patienten waren auch hier nach Knochenmarktransplantation bei maligner Grunderkrankung immunsupprimiert. 28,7% hatten eine ALL, 23,0% eine CML, 14,9% eine aplastische Anämie, 12,6% eine AML, 4,6% ein Lymphom und 5,7% der Patienten hatten ein Immunschwächesyndrom, während 3,4% an einem Neuroblastom und 2,3% an einer T-Zell Leukämie erkrankt waren. Die restlichen 4,6% waren an einer malignen Krankheit unklarer Genese erkrankt.

Die Patientenzahl in der Studie von Dorothy A. White, Philip W. Wong und Robert Downey (2000) (22) betrug 63, wovon 57% Männer und 43% Frauen waren. Das Durchschnittsalter betrug 49 Jahre. An einem Lymphom waren hier 63,5% erkrankt und an einer Leukämie 28,3%. Die restlichen 8,8 % litten an einer anderen hier nicht näher bezeichneten malignen hämatologischen Erkrankung.

Tabelle 14 Vergleich des Patientengutes in der Literatur

	Eigene Studie	Snyder C. L. 1990	White D. A. et. al. 2000
Anzahl n = x	n = 43	n = 87	n = 63
Durchschnittsalter	40	17,5	49
Männer	62,8%	49,4%	57,0%
Frauen	37,2%	50,6%	43,0%
Leukämie	24,7%	21,5%	28,3%
Lymphom	8,1%	4,6%	63,5%
Andere m. h. Erkr.	9,3%	4,6%	8,8%

Die Varianz bezüglich des Durchschnittsalters war in der Literatur (16, 21) sehr unterschiedlich und korrelierte nur bedingt mit unserem Patientenkollektiv.

Männer waren in der eigenen Studie deutlich häufiger betroffen. Es war jedoch festzustellen, dass insgesamt auch in der Literatur (16, 21) ein häufigeres Auftreten knochenmarktransplantationsbedürftiger Erkrankungen bei Männern zu finden war.

Bezüglich der leukämischen Erkrankungen korreliert unsere Studie weitgehend mit den Angaben in der Literatur. Bei den Lymphomen fand sich jedoch eine große Spannweite des Vorkommens zwischen 4,6% und 63,5%, was keine genauere Einordnung des eigenen Kollektives zuließ. In 9,3% der Fälle waren andere maligne hämatologische Erkrankungen erfasst, was ungefähr den Angaben in der Literatur (16, 21) entsprach (Tab. 14).

Nichtinvasives Verfahren

Als nichtinvasives Verfahren kamen hier die Ergebnisse der Serologie und die der Blutkulturen zur Auswertung.

Bei 48,83% der Fälle konnten im eigenen Patientenkollektiv durch nichtinvasive Verfahren eine bakterielle, bei 44,8% der Fälle eine virale und bei 23,25% der Fälle eine fungale Infektion festgestellt werden.

Die Mischinfektion durch Viren, Bakterien und Pilze gleichzeitig wurde bei 3 Patienten (6,97%) gefunden. Bei 11 Patienten (25,58%) wurde gleichzeitig eine virale und bakterielle Ursache gefunden und bei 4 Patienten (9,30%) existierte eine gemischt bakteriell/fungale Infektion, wie bei ebenfalls 4 Patienten eine gemischt viral/fungale Infektion zur Auswertung kam.

In der Literatur (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24) wurden die Ergebnisse der Laboruntersuchungen nicht weiter beschrieben, so dass ein direkter Vergleich nicht möglich war. Wie wir später noch sehen werden, lässt sich jedoch sagen, dass aufgrund der eigenen Ergebnisse die nichtinvasiven Verfahren in Bezug auf den Nachweis von Bakterien und Viren den semiinvasiven und den invasiven Verfahren überlegen waren. Dennoch muss davon ausgegangen werden, dass die Symptome einer pulmonalen Erkrankung bei allen Patienten sowohl in dieser Studie als auch in anderen Studien persistierten und man sich deshalb für die offene Biopsie entschied. Insgesamt bleibt auch festzustellen, dass die Wertigkeit des Erregernachweises mit diesem Verfahren in Frage gestellt werden muss, da nicht zwingend jeder laborchemisch nachgewiesener Erreger Ursache einer pulmonalen Komplikation nach Knochenmarktransplantation sein muss.

Man sollte auch bedenken, dass sowohl mit den semiinvasiven als auch mit den nichtinvasiven Verfahren keine histologische Diagnose, die unter Umständen für den Verlauf der Erkrankung sehr wichtig sein kann, gestellt werden konnte.

Semiinvasives Verfahren

Betrachtet man die bronchoalveoläre Lavage (BAL) als semiinvasives Verfahren, so wurde im eigenen Patientenkollektiv in 34,9% der Fälle eine bakterielle Infektion, in 27,9% der Fälle einen viralen Befall der Lunge und in 18,6% einen Pilzbefall diagnostiziert. Gemischt viral-fungale Infektionen waren in 9,3% erkennbar, gemischt viral-bakteriell in 14,0% und gemischt bakteriell-fungal in 9,3% der Fälle.

Die BAL wurde in der Arbeit von K. Quabeck (1994) (23) als Methode der Wahl für die Diagnose und Differentialdiagnose diffuser Lungenerkrankungen und anderer

bronchopulmonaler Affektionen gesehen. Sie war auch bei hypoxämischen und thrombozytopenischen Patienten als eine Methode anzusehen, die wenig bis gar keine Komplikationen mit sich bringt. Die Sensitivität der bronchoalveolären Lavage bei der Diagnostik variabler Infektionen betrug laut Quabeck 60%-95%. Eine genauere Spezifizierung wurde jedoch nicht angegeben. In Zusammenhang mit radiologischen und klinischen Befunden konnte die definitive Diagnose eines bakteriellen, viralen oder fungalen (außer Candida) Infektes gestellt werden.

In der Studie von Bove et al. (1994) (2) verfehlte die bronchioalveoläre Lavage in 35%-55% ihr diagnostisches Ziel, wohingegen in der Studie von M. Glazer und Breuer R. (1998) (6), in welcher von 62 Patienten alle eine bronchioalveoläre Lavage erhielten, in 67% der Fälle positive Ergebnisse verzeichnet wurden. Hier dominierten die fungalen Infekte mit 18%, gefolgt von den bakteriellen Infekten mit 13%, gemischt bakteriell-fungal mit 6% und 15% virale Infekte. Nach dieser Studie war die BAL eine sichere und effektive Methode um pulmonale Komplikationen nach Knochenmarktransplantationen zu diagnostizieren.

Eine Studie von K. J. Lachapelle und J. E. Morin (1995) (10) bezeichnete die bronchoalveoläre Lavage als sehr sichere Untersuchung beim immunsupprimierten Patienten, vor allem bei pulmonalen Erkrankungen infektiöser Genese, welche die offene Lungenbiopsie unnötig machte. Bei nicht infektiösen Erkrankungen war die Aussagekraft der BAL sehr limitiert.

In einer Studie von M. E. Ellis, D. Spence et al. (1995) (3) wurde die bronchoalveoläre Lavage als semiinvasives Verfahren mit der offenen Lungenbiopsie als invasives Verfahren verglichen. Bei 13 immunsupprimierten Patienten wurden beide Verfahren zur Diagnosesicherung eingesetzt. In 53,8% konnte man mit der BAL eine spezifische Diagnose stellen. In 14,3% der Fälle waren Viren die Ursache, in 42,9% Pilze und in ebenfalls 14,3% Bakterien. In den restlichen Fällen (28,6%) handelte es sich um pulmonale Hämorrhagien.

In einer anderen Studie von Gaussorgues, P. D. Piperno et al. (5) wurden ebenfalls die Ergebnisse der bronchoalveolären Lavage mit den Ergebnissen der offenen Lungenbiopsie verglichen. An 13 Patienten, die kurz vorher verstorben waren führte man sowohl eine BAL als auch eine OLB durch. In 10 der Fälle war die BAL positiv. In 9 dieser 10 Fälle konnte histologisch nach offener Lungenbiopsie die Diagnose bestätigt werden. Hier wurden 13 für die Pneumonie ursächliche Keime isoliert, 14 der ursächlichen Keime fand man bei der

Untersuchung des Biopsiematerials. Auch diese Untersuchung spricht für die bronchoalveoläre Lavage als sicheres diagnostisches Mittel.

Die Arbeit von D. E. Stover, M. B. Zaman et al. (1984) (18) zeigt, dass die bronchoalveoläre Lavage vor allem bei opportunistischen Infektionen bei immunsupprimierten Patienten sehr effektiv ist. Es wurden 97 Patienten untersucht, in 66% der Fälle konnte eine Diagnose gestellt werden, jedoch blieben 34% der Fälle ohne Diagnose. In 82% der Fälle wurde *Pneumocystis carinii*, in 83% der Cytomegalievirus und eine fungale Pneumonie sowie in 80% eine bakterielle Pneumonie gefunden. Auch für pulmonale Hämorrhagien war diese Methode in 78% der Fälle sinnvoll. Wenig sinnvoll erschien die Methode bei Malignomen.

Die Studie von S. Yamamoto (24) verglich die Ergebnisse der BAL mit den Ergebnissen der OLB und stellte fest, dass die Ergebnisse beider Untersuchungen fast identisch waren. Hier wurde die BAL als ein sicheres Verfahren, Zellen aus den distalen Atemwegen zu gewinnen und immunhistochemisch, zytologisch und auch biochemisch zu untersuchen, dargestellt.

Ein weiterer Vergleich dieser beiden Methoden wurde in der Studie von D. McPherson und S. E. Buchhalter (12) angestellt. Diese Studie besagte, dass die BAL bei vielen Patienten, für die eine OLB vorgesehen war, eine gute diagnostische Alternative darstellte, zumal man mit der BAL die Morbidität und die Mortalität des offenen Verfahrens vermied. Genauere Angaben werden hierzu jedoch leider nicht gemacht.

Im direkten Vergleich der vorliegenden Studie mit der Literatur zeigte sich, dass in den eigenen Untersuchungen bei der BAL eine hohe Sensitivität in Bezug auf bakterielle Infektionen vorlag. Dies korrelierte im wesentlichen mit den Aussagen der Literatur, in welcher die Verteilung bezüglich des jeweiligen Erregers sehr unterschiedlich ausfiel. Deutliche Übereinstimmung fand sich in der Hinsicht, dass das semiinvasive Verfahren eine gute Methode zur Diagnosefindung darstellt und der invasiven Methode gleichzustellen sei.

Invasives Verfahren

In der vorliegenden Arbeit wurde das durch die offene Lungenbiopsie gewonnene Material auf die die pulmonale Komplikation bedingende Ursache untersucht. Bei 4,7% des untersuchten Materials konnten Bakterien isoliert werden. In 7,0% der Fälle waren Pilze die Krankheitserreger und zu deutlichen 44,2% fanden wir Viren.

In keinem Fall wurden im eigenen Patientenkollektiv Bakterien und Viren gleichzeitig gefunden, während Bakterien und Pilze sowie Viren und Pilze gleichzeitig jeweils in 4,7% der Fälle vorkamen. Alle drei Organismen zusammen wurden nur in einem einzigen Präparat (2,3%) nachgewiesen. Bei der histologischen Untersuchung der Präparate war der diffuse alveoläre Schaden (DAD) mit 32,6% die meistgestellteste Diagnose, gefolgt von der Bronchiolitis obliterans mit 14,0% und der Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) mit 7,0%. In 7,0% fand man eine akute Graft versus Host Reaktion (GvH) und in 4,7% eine intraalveoläre Hämorrhagie.

Bei allen Patienten der Studie erfolgte die serologische Basisdiagnostik und anschließend die weiterführende Untersuchung mit bronchoalveolärer Lavage und offener Lungenbiopsie. In 74,4 % der Fälle konnte mit Hilfe der Serologie die richtige Diagnose gestellt werden. Die bronchoalveoläre Lavage konnte nur bei gut der Hälfte der Patienten (51,1%) eine Diagnose sichern. Durch die offene Lungenbiopsie gelang dies jedoch in 100% der Fälle. Die postoperative Mortalität lag in dem untersuchten Patientenkollektiv bei 11,6 %. Die Analyse der Todesursache ergab jedoch keinen Zusammenhang mit dem durchgeführten operativen Eingriff. Vielmehr ist die Rate der verstorbenen Patienten als Letalität der zugrunde liegenden Erkrankung anzusehen.

In einer Studie von White, Wong und Downey (2000) (22) wurden 63 Patienten mit maligner hämatologischer Grunderkrankung bei unbestimmtem pulmonalem Geschehen im Zeitraum von 1996-1998 offen biopsiert. Bei 62% der Biopsien konnte eine spezifische Diagnose gestellt werden. Die Therapie wurde bei 57% der Patienten nach der Biopsie geändert. Die Überlebensrate am 30. und am 90. Tag war höher bei Patienten, bei welchen eine spezifische Diagnose gestellt werden konnte. Bei Patienten mit einem fokalen radiologischen Befund konnte in 79% der Fälle mit der offenen Lungenbiopsie eine Diagnosestellung erfolgen,

wohingegen dies bei Patienten mit einem diffusen radiologischen Befund nur in 36% der Fälle gelang. Patienten mit einer Neutropenie oder künstlicher Beatmung hatten eine geringe Chance einer genauen Diagnosestellung. In 23% der Fälle war die Lungenerkrankung inflammatorischer Genese, in 21% der Fälle infektiöser Genese und in 18% fand man ein Malignom. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) war die häufigste entzündliche Erkrankung, Pilze und Bakterien die häufigsten pathogenen Erreger. Bei 13% der Patienten kam es zu Komplikationen aufgrund des Eingriffs. Ein Patient verstarb an den direkten Folgen des Eingriffs. Obwohl die Zielgenauigkeit der OLB im Vergleich zu anderen Methoden als sehr hoch galt, wurde bezweifelt, ob der Vorteil durch die Genauigkeit der Diagnose, die Invasivität des Eingriffs (Narkoserisiko und Operationsrisiko) rechtfertigte. Auch wenn eine spezifische Diagnose gefunden wurde, konnte laut White et al. nicht definitiv gesagt werden, dass ein verlängertes Überleben des Patienten erreicht werden konnte.

In einer weiteren Studie von C.L. Snyder (1990) (16) wurden 87 Patienten nach Knochenmarktransplantation diagnostisch offen biopsiert. Das zeitliche Intervall zwischen Transplantation und OLB betrug im Mittel 106 Tage. Bei dieser Studie gab es keine intraoperativen Komplikationen, allerdings geringe postoperative Probleme. Wundinfektionen kamen zu 21% vor. Die postoperative Mortalität, definiert als Tod innerhalb 30 Tage nach dem Eingriff, betrug 45%. Am 43. Tag nach OLB waren die meisten Patienten verstorben. In 60% der Fälle konnte durch die offene Biopsie die richtige Diagnose gestellt werden, obwohl 58% der OLB Kulturen negativ waren. Die diagnostizierten Infektionen waren zu 16% durch das Cytomegalie-Virus hervorgerufen, in 10% wurde Aspergillen-Nachweis geführt. Nur 18% der Patienten profitierten von der offenen Lungenbiopsie im Sinne eines Therapiewechsels.

In einer Arbeit von Grabein und Mitarbeitern (2001) (13) wurde empfohlen, die offene Lungenbiopsie erst nach erfolgloser bronchoalveolärer Lavage durchzuführen, da die Komplikationsrate der BAL $<2\%$ beträgt, die der OLB in dem untersuchten Patientengut jedoch $> 10\%$. Die Autoren beschrieben, dass durch die offene Lungenbiopsie größere und daher zuverlässiger auswertbare Gewebestücke gewonnen werden könnten, welche insbesondere die Abgrenzung eines Adult Respiratory Distress Syndroms (ARDS) von einer Bronchiolitis obliterans, einer diffusen alveolären Hämorrhagie oder einer GvHD erlauben. In bis zu 50% der Fälle wurden jedoch allein unspezifische Veränderungen beschrieben, die diagnostisch nicht weiterführend waren. Die Indikation zur offenen Lungenbiopsie blieb daher in dieser Arbeitsgruppe bei erwachsenen Patienten eine Einzelfallentscheidung.

B.E. Robbins; Z. Steiger et al. (1992) (14) untersuchten, welchen Stellenwert die offenen Lungenbiopsie bei akuten, diffusen pulmonalen Infiltraten bei immunsupprimierten Patienten hatte. Hierfür wurden die Ergebnisse der Biopsien von 74 Patienten zwischen 1982 und 1988 erfasst. Die Arbeit zielte darauf ab, die Sicherheit und den Nutzen der Operation bei einem für Multiorganversagen gefährdetem Patientengut zu analysieren. Von den 74 Patienten hatten 54 Patienten maligne Tumore und 20 Patienten verschiedene Krankheiten, die alle mit Immunsuppressiva therapiert wurden. In 65 Fällen wurde die Biopsie auf der linken Seite entnommen. Es wurde eine Thorakotomie durchgeführt, um die Thoraxhöhle explorativ zu begutachten und ein repräsentatives Stück Gewebe zu gewinnen. Die Mortalitätsrate, welche man direkt mit der Operation in Verbindung bringen konnte, betrug 1,4%, die Komplikationsrate 11%. 46% der Infiltrate ließen sich laut dieser Studie auf Infektionen zurückführen. In 42% der Fälle wurde die Therapie abgeändert. Insgesamt überlebten 32% der Patienten und konnten aus der Klinik entlassen werden. Patienten mit paradoxer Medikamentenreaktion, nichtspezifischer Pneumonitis und bakterieller Infektion hatten die beste Prognose und profitierten am meisten von der offenen Lungenbiopsie.

In der Studie von R. E. McCabe, (1988) (11) lebten die Patienten, die offen lungenbiopsiert wurden sogar kürzer im Vergleich zu Patienten, die nicht offen biopsiert wurden, sondern nichtinvasiv diagnostiziert wurden. Die Studie besagte, dass die meisten Infiltrate bakterieller Herkunft seien und durch die sofort angesetzte Breitspektrumantibiose im Vorfeld schon behandelt seien. Die offene Lungenbiopsie brachte in dieser Studie keine relevanten neuen Erkenntnisse. Nur 10-20% der Therapien wurden umgestellt. Hier wurde deutlich auf eine mit der Biopsie verbundenen Morbidität von 18% hingewiesen.

An der University of California Los Angeles (UCLA) (8) wurden im Zeitraum zwischen 1975 und 1980 68 Patienten im Rahmen einer Studie über die offene Lungenbiopsie bei hämatologisch erkrankten und immunsupprimierten Patienten untersucht. Bei 19 Patienten wurde die Therapie aufgrund des Biopsieergebnisses geändert. Bemerkenswert blieb jedoch, dass bei 10 der im Verlaufe ihrer Erkrankung verstorbenen Patienten das Autopsieergebnis zu dem an der Lungenbiopsie gestellten Diagnose einen diskrepanten Befund ergab. Die perioperative Letalität der OLB war mit einem Patienten minimal. Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 34 %, wobei jedoch zu berücksichtigen bleibt, dass 10 der primär behandelten Patienten nicht langfristig nachverfolgt werden konnten. Auffallend war, dass bei

Patienten, deren Biopsatanalyse keine Therapieoption ermöglichte, die Hospitalletalität 67% betrug, wohingegen bei Patienten mit einer behandelbaren Erkrankung 44% aus der stationären Behandlung entlassen werden konnten. In ihrer Zusammenfassung stellten die Autoren fest, dass die Indikation zur offenen Lungenbiopsie nicht bei Patienten gestellt werden sollte, bei denen aufgrund der zugrundeliegenden Erkrankung eine deutlich limitierte Lebenserwartung vorliegt.

Kramer et al.(9) evaluierten die Rolle der offenen Lungenbiopsie bei Patienten mit diffuser Lungenerkrankung. Bei diesem heterogenem Krankheitsbild galt die OLB bisher als Goldstandard für die Diagnose parenchymaler Lungenerkrankung, obwohl sich die Möglichkeiten der Diagnosestellung mit den heutigen hochauflösenden Computertomographien (HRCT) verändert haben. Allerdings gehen die Autoren nicht näher auf dieses Diagnoseverfahren ein. Sie stellten fest, dass computertomographisch erkennbare Veränderungen an der Lunge oft den Veränderungen im konventionellen Röntgenbild vorausgehen. Ein typischer computertomographischer Befund stellt aufgrund der hohen diagnostischen Sensitivität ein Diagnosekriterium dar (z. B. bei der Aspergillose) und ist zusätzlich besonders hilfreich für die genaue Lokalisation einer geeigneten Biopsiestelle oder des Areal, von dem die Gewinnung einer bronchoalveolären Lavage am aussichtsreichsten erscheint. Für ihre Studie wurde das Patientengut, welches insgesamt 103 Patienten erfasste, in drei Gruppen aufgeteilt: 45 immunkompetente Patienten (Gruppe 1), 39 immunsupprimierte Patienten (Gruppe 2) und 26 Kinder (Gruppe 3), wovon 7 in die Gruppe 2 zur Analyse eingeschlossen wurden. In 85% der Fälle konnte nach der offenen Lungenbiopsie eine Diagnose gestellt werden, wobei 14% der Probanden infektiös erkrankt waren, vorwiegend in der Gruppe der immunsupprimierten Patienten. Bei 12% der Patienten entsprach der Befund einem Malignom und bei 10% der Patienten diagnostizierte man eine BOOP. Insgesamt war bei 53 Patienten (52%) die Diagnose unerwartet. Bei 56 Patienten (54%) wurde die Therapie nach OLB nicht umgestellt. Die Mortalitätsrate betrug 20%. In Gruppe 1 betrug die Mortalität 13% und der Benefit (hier definiert als Überlebensrate nach Therapiewechsel) der OLB nur 18%. In der Gruppe der immunsupprimierten Patienten (Gruppe 2), betrug die Mortalitätsrate 12% und ein Benefit konnte in 50% der Fälle erreicht werden. Gleiches galt in Gruppe 3 bei einer Mortalitätsrate von 12%.

Zusammenfassend stellten die Autoren fest, dass die offene Lungenbiopsie ein sehr gutes diagnostisches Mittel darstellt, obwohl bei immunsupprimierten Patienten die Aussagekraft relativ gering war, da zwar die Therapie oft nach der Operation umgestellt wurde, die

Mortalität krankheitsbedingt trotzdem hoch war. Aus diesem Grund empfahlen Kramer et al. die OLB bei Patienten durchzuführen, welche in einem klinisch guten Zustand sind und eine günstige Prognose haben.

J. M. Habicht, A. Gratwohl et al. (7) untersuchten 41 Patienten mit Leukämie und aplastischer Anämie. 14 offene Lungenbiopsien, 4 video-assistierte Biopsien und 24 Lungenresektionen wurden bei 24 männlichen und 17 weiblichen Patienten durchgeführt. Das Durchschnittsalter betrug hier 32,2 Jahre. 11 Patienten (27%) verstarben innerhalb 30 Tagen nach dem Eingriff, davon 10 Patienten (56%) nach offener Lungenbiopsie und ein Patient (4%) nach Lungenresektion. Die perioperative Morbidität betrug 24,4%. Die Resektion einer lokalen pulmonalen Läsion, sei es aus diagnostischen oder therapeutischen Gründen, könnte auch bei Patienten mit Leukämie oder aplastischen Anämie mit einer geringen Morbidität und Mortalität verbunden sein. Wohingegen bei Patienten mit diffuser Infiltration der Lunge der therapeutische Nutzen gering und die Mortalität hoch war.

In der Studie von D. Stefanutti, L. Morais et al. (2000) (17) wurde die Bedeutung der offenen Lungenbiopsie bei immunsupprimierten Kindern untersucht. Retrospektiv wurden die Ergebnisse von 36 offenen Lungenbiopsien bei 32 Kindern im Zeitraum von 1985-1998 ausgewertet. 28 Biopsien wurden auf Grund einer fehlenden Symptombesserung unter Antibiose bei positivem oder negativem Ergebnis der bronchioalveolären Lavage und 8 Biopsien auf Grund von weiterhin bestehenden Infiltraten im Röntgenbild durchgeführt. Wie auch in unsere Studie konnte in allen Fällen eine histopathologische Diagnose gestellt werden. Eine spezifische Diagnose konnte in 22 (62%) Fällen gestellt werden, wovon 12 Fälle infektiöser Genese, 6 Tumore und 4 Fälle eine Bronchiolitis obliterans waren. In 14 (39%) Fällen wurde eine nicht spezifische Diagnose gestellt. In 8 von 12 Fällen waren Pilze die Hauptursache für eine Infektion. In 77% der Fälle kam es zu einem Therapiewechsel mit einem Nutzen für den Patienten. Die Morbiditäts- und die Mortalitätsrate betrugen 31% und 32%. Die offene Lungenbiopsie wurde als sensitive diagnostische Methode beschrieben.

Die Wertigkeit einer spezifischen Diagnose gegenüber einer unspezifischen Diagnose wurde in der Arbeit von Walker et al. (20) in Frage gestellt. In der Studie wurden 61 Patienten, welche offen lungenbiopsiert wurden, retrospektiv untersucht. Bei einem Durchschnittsalter von 57 Jahren und einer Geschlechtsverteilung von 37 Männern und 24 Frauen konnte in 21 Fällen (34%) eine spezifische Diagnose gestellt werden. In 54% der Fälle wurde die Therapie

nach Biopsie umgestellt. 11 (34%) Patienten entwickelten eine Komplikation, wovon 6 Fälle (10%) im direkten Zusammenhang mit der Operation standen, 8 Patienten verstarben. Weiterhin wurde unterschieden zwischen einer Gruppe mit immunkompetenten Patienten und einer zweiten Gruppe mit immunsupprimierten Patienten. Morbidität und Mortalität unterschieden sich bei beiden Gruppen nicht wesentlich. Bei einer nicht spezifischen Diagnose wurde die Therapie in beiden Gruppen genauso häufig umgestellt wie bei einer spezifischen Diagnose.

Abschliessend bleibt festzustellen, dass in der Studie eine Überlegenheit der offenen Lungenbiopsie im Vergleich zu serologischen und semiinvasiven Untersuchungsverfahren bezüglich des Nachweises von bakteriellen und fungalen Infekten bei pulmonalen Komplikationen nicht nachzuweisen war. Der hohe Stellenwert dieses Verfahrens lag vor allem in der gewonnenen Histologie sowie in der deutlich höheren Nachweisbarkeit viraler Erreger im Lungengewebe. Insgesamt konnte jedoch bei allen Patienten eine Diagnose mit dem genannten Verfahren gestellt werden. Serologische Untersuchungen erbrachten nur bei 74,4 % und die bronchoalveoläre Lavage sogar nur bei 51,1 % der Patienten den Nachweis eines Erregers und führten damit nur in dem genannten Prozentsatz zu einer Diagnose. Dies entsprach in etwa den genannten Studien. In 45% der Patienten hatte die offene Lungenbiopsie eine konsequente Änderung des Therapieregimes zur Folge. Entscheidend ist hier allerdings eine frühzeitige Anwendung des Verfahrens, um rasch zu einer endgültig richtigen Diagnose und damit rasch zu einer zielführenden Therapie zu gelangen. Nur das kann die Morbidität und vor allem auch die Mortalität pulmonaler Komplikationen nach Knochenmarktransplantation signifikant vermindern. Dem gegenüber steht allerdings eine Mortalitätsrate von 11,6 % nach Durchführung eines operativen Eingriffes im Sinne einer offenen Lungenbiopsie. Diese Erkenntnis deckt sich mit den Angaben der Literatur.

5 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, einen Überblick über mögliche differentialdiagnostische Untersuchungsverfahren bei pulmonalen Komplikationen von immunsupprimierten Patienten nach Knochenmarktransplantation zu geben und die Probleme einzelner Nachweisverfahren sowie die Auswirkungen auf daraus resultierende Therapieoptionen herauszuarbeiten. Spezielle Berücksichtigung galt hierbei der Unterscheidung zwischen nichtinvasiven, semiinvasiven und invasiven Verfahren. Im direkten Vergleich standen serologische Untersuchungen, die bronchoalveoläre Lavage und die offene Lungenbiopsie. Es wurde die Wertigkeit dieser einzelnen Verfahren sowie die Bedeutung des Lebensalters bei Erstdiagnose und des Geschlechts im Literaturvergleich dargestellt. Insgesamt ließ sich kein wesentlicher Unterschied bezüglich des Nachweisverfahrens von Erregern bei pulmonalen Komplikationen unter spezieller Berücksichtigung des Alters bzw. des Geschlechtes herausarbeiten. Die Wertigkeit der offenen Lungenbiopsie als invasives Verfahren war in der vorliegenden Arbeit im Hinblick auf den Nachweis von Viren jedoch als sehr hoch zu bezeichnen. Dieses Ergebnis war auch im direkten Literaturvergleich zu bestätigen. Der Nachweis von Bakterien und Mykosen hingegen gelang in der Studie, abweichend von der Literatur, nur unzureichend. Die größte Sicherheit in der Erkenntnis über vorliegende pulmonale Komplikationen, die eine adäquate Therapie erlaubten, brachte die offene Lungenbiopsie ausschließlich durch die histologische Aufarbeitung gewonnener Gewebeproben. Bei allen 43 Patienten gelang in der Studie mit diesem Verfahren die Sicherung einer korrekten Diagnose. Als Basisdiagnostik, direkt nach Auftreten erster pulmonaler Komplikationen, sollte jedoch stets die Blutuntersuchung und die bronchoalveoläre Lavage aufgrund der Unkompliziertheit der Verfahren stehen. Unmittelbar anschließend muss jedoch eine offene Lungenbiopsie ergänzend nach entsprechender sorgfältiger präoperativer Vorbereitung erfolgen. Dies entsprach der Literatur. Abschließend bleibt festzustellen, dass die offene Lungenbiopsie als invasives Verfahren zur Früherkennung pulmonaler Komplikationen bei immunsupprimierten Patienten mit einer hämatologischen Grunderkrankung nach Knochenmarktransplantation in Ergänzung zu anderen diagnostischen Möglichkeiten einen hohen Stellenwert besitzt, um die Gesamtmortalität dieser Patientengruppe zu senken. Die offene Lungenbiopsie ist das geeignetste Verfahren zur raschen und sicheren Diagnosefindung.

6 Literatur

1. **Bortz J., Lienert G. A., Boehnke K. (2000):** „Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik.“ Heidelberg: Springer.
2. **Bove P., Ranger W. et al. (1994):** “Evaluation of outcome following open lung biopsy.“ *Am Surg* 60 (8): 564-570
3. **Ellis M. E., Spence D. et al. (1995):** “Open lung biopsy provides a higher and more specific diagnostic yield compared to broncho-alveolar lavage in immunocompromised patient. Fugal Study Group.“ *Scand J Infect Dis* 27 (2): 157-62
4. **Gamondes P. J., Leguerrier A.:** „Les agrafeuses mécaniques en chirurgie pulmonaire. Encyl.“ *Méd-chir (Paris, France) Techniques chirurgicales Thorax*, 1987 : 12
5. **Gaussorgues P., Piperno D. et al. (1989):** “Comparision of nonbronchoscopic bronchoalveolar lavage to open lung bopsie for bacteriologic diagnosis of pulmonary ifections in mechanically ventilatet patients.“ *Intensiv Care Med* 15 (2): 94-98
6. **Glazer. M., Breuer R. et al. (1998):** “Use of fiberoptic bronchoscopy in bone marrow transplant recipients.“ *Act Haematol* 99 (1): 22-26.
7. **Habicht J., Gratwohl M. et al. (1997):**” Diagnostik and therapeutic thoracic surgery in leukemia and sever aplastik anemia.“ *J. Thorac Cardiovasc Surg* 113 (6): 982-988
8. **Hiatt J. R., Gong H. et al. (1982):** “The value of open lung biopsy in the immunosuppressed patient.“ *Surgery* 92(2): 285-291.
9. **Kramer M. R., Berkman N. et al. (1998):** “The role of open lung in the management and outcome of patients with diffuse lung disease.“ *Ann Thorac Surg* 65(1): 198-202

10. **Lachapelle K. J., Morin J. E. (1995):** "Benefit of open lung biopsie in patients with respiratory failure." Can J Surg 38 (4): 316-321

11. **McCabe R. E. (1988):** "Diagnosis of pulmonary infections in immunocompromised patients." Med Clin North Am 72 (5): 1067-89

12. **McPherson D., Buchalter S. E. (1992):** "The role of bronchoalveolar lavage in patients considert for open lung biopsie." Clin Chest Med 13 (1): 23-31

13. **Nathrat M., Grabein B., Jäger G., Teichert-v. Lüttichau J. (2001):** „Diagnostische Strategien bei Infektionen hämatologische/onkologischer Patienten.“ Manual Tumorzentrum München: 1-12

14. **Robbins B. E., Steiger Z. et al. (1992):** "Diagnosis of acute diffuse pulmonary infiltrates in immunosuppressed patients by open biopsie of the lung." Surg Gynecol Obstet 175 (1): 8-12.

15. **Siegel (1987):** In: „Nichtparametrische statistische Methoden“. Eschborn: Fachbuchhandlung

16. **Snyder C. L. et al. (1990):** "Diagnostic open lung biopsy after bone marrow transplantation." Journal of Pediatric Surgery, 25 (8): 871-877

17. **Stefanutti D., Morais L. et al. (2000):** „Value of open lung biopsie in immunocompromised children.“ J Pediatr.137 (2): 165-171

18. **Stover D. E., Zaman M. B. et al (1984):** „Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of diffuse pulmonary infiltrates in the immunosuppressed host.“ Ann Intern Med 101 (1):1-7

19. **Thevenet F., Mornex J. F. et al. (1992):** „Surgical lung biopsie.“ Rev Mal Respir 9 (1): 111-116

20. **Walker W. A., Cole F. H. Jr. et al. (1989):** “Does open lung biopsy affect treatment in patients with diffuse pulmonary infiltrates?” J Thorac Cardiovasc Surg 97 (4): 534-540
21. **White D. A. (1995):** “Pulmonary infection in the immunocompromised patient.” Semin Thorac Cardiovasc Surg 7 (2): 78-87
22. **White D. A., Wong P. W., Downey R. (2000):** “The utility of open lung biopsy in patients with hematologic malignancies”. Am J Respir Crit Care Med 161: 723-729.
23. **Quabeck K. (1994):** “The lung as a critical organ in marrow transplantation.” Bone Marrow Transplant 14 (suppl4): 19-28
24. **Yamamoto S. (1994):** “Diagnostic value of bronchoalveolar lavage (BAL) the comparative study with open lung biopsy and BAL.” 42 (3): 265-270

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. K. W. Jauch für die Gewährung der Arbeitsmöglichkeit am Klinikum Grosshadern der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. C. Müller für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas und die stets gute Betreuung.

Ausserdem danke ich Frau Priv. Doz. Dr. med. I. Bittmann und Prof. Dr. med. D. Kolb für die konstruktiven Anregungen.

Ich danke meinen Eltern Raymonde und Dr. med Erwin Micheler, meiner Schwester Josette Micheler und meinen Kindern Léon und Jeanne.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Mann Dr. med. Johannes Keyl.

Lebenslauf

Guylène Julia Micheler

14. 08.1975 geboren in München

Eltern Dr. med. Erwin Micheler, Facharzt für Innere Medizin
Raymonde Micheler, Krankenschwester

Kinder Léon Micheler, geb. 23.05.2001
Jeanne Keyl, geb. 20.01.2007

Schule

1982-1986 Grundschule an der Gebelestrasse, München

1986-1995 Gymnasium Max-Josef-Stift, München

Studium

1995-2004 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München

1999 Physikum

2000 1. Staatsexamen

2002 2. Staatsexamen

2004 3. Staatsexamen

Praktisches Jahr

2003-2004 1. Tertial: Innere Medizin, University of Sydney (Department of Hematology, Burns Unit), Krankenhaus München Schwabing (Kardiologie)
2. Tertial: Chirurgie, Krankenhaus München Schwabing (Unfallchirurgie, Intensivmedizin)
3. Tertial: Anästhesie, Klinikum Innenstadt der LMU München

Assistenzärztin

2004-2006 Abteilung für Anästhesie am Krankenhaus der Barmherzigen Brüder München, Chefarzt Dr. med. G. Boeden

2007-2008 12 Monate Elternzeit

seit 2008 Abteilung für Anästhesie am Krankenhaus der Barmherzigen Brüder München, Chefarzt Dr. med. G. Boeden